

Aus der Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische  
Intensivmedizin

(Direktor: Prof. Dr. Norbert Frey)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DER EPIKARDIALEN REPERFUSIONSSTÖRUNG BEI  
PATIENTEN MIT AKUTEM MYOKARDINFARKT**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**DANIEL JAN RZEPKA**

aus **LIPPSTADT**

Kiel 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Hendrik Bonnemeier,  
Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Laudes,  
Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Gastroenterologie, Hepatologie,  
Ernährungs- und Altersmedizin

Tag der mündlichen Prüfung: 13.11.2020

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.07.2020

gez.: Prof. Dr. Johann Roider  
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>VII</b>
<b>Glossarium</b>	<b>XI</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Das Krankheitsbild des Myokardinfarktes	1
1.2 Die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt	7
1.3 Prognostische Faktoren der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt	8
1.3.1 Prognostische Störfaktoren der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt	8
1.3.2 Prognostische Zielfaktoren der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt	17
1.4 Grundlegende Ziele der Studie und Studiendesign	28
1.5 Spezielle Ziele der Studie und Hypothesen	29
1.6 Subanalysen und Pilotstudien	30
1.7 Wissenschaftliche Einordnung der Studie unter chronologischer Betrachtung der Therapie des akuten Myokardinfarkts	31
1.8 Einleitende Kapitelübersicht	33
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>35</b>
2.1 Die Studienpopulation	35
2.2 Der Studienablauf	36
2.3 Methodik der Auswertung der Laevokardiogramme und der Angiogramme	36
2.3.1 Die Herzkatheteruntersuchung	36
2.3.2 Medien und Software der Auswertung	38
2.3.3 Die Bestimmung der laevokardiographischen Parameter	38
2.3.4 Die Bestimmung der koronarangiographischen Parameter	42
2.4 Die Erfassung der klinischen Parameter	50
2.5 Das Follow-Up der Patienten	50
2.6 Statistische Methoden	50
2.6.1 Survivalanalysen	50
2.6.2 Das Prognosemodell	53
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>71</b>
3.1 Deskriptive Statistik	71
3.1.1 Das Patientenkollektiv	71

3.1.2	Grundcharakteristika des Patientenkollektivs und Deskription der potentiellen Prädiktoren	72
3.1.3	Das Follow-Up	82
3.2	Ergebnisse der Voranalysen	84
3.2.1	Voraussetzungstests der Cox-Regressionsanalyse für potentielle Prädiktoren	84
3.2.2	Fehlende Werte	85
3.2.3	Cut-Off Wert Bestimmung für potentielle quantitative Prädiktoren	86
3.2.4	Darstellung der potentiellen Prädiktoren im uni- und multivariaten Cox Regressionsmodell	87
3.3	Ergebnisse der induktiven Statistik	87
3.3.1	Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz	87
3.3.2	Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz	103
3.3.3	Ergebnisse der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz	126
3.3.4	Ergebnisse der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz	132
3.3.5	Ergebnisse der Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz	143
3.3.6	Ergebnisse der Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz	144
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>148</b>
4.1	Diskussion der Methodik der Datenerhebung	148
4.1.1	Selektion des Modellkollektivs	148
4.1.2	Bestimmung der laevokardiographischen Parameter	149
4.1.3	Bestimmung der koronarangiographischen Parameter	150
4.1.4	Ethikerklärung zum Datenschutz	154
4.1.5	Fazit der Methodik der Datenerhebung	155
4.2	Diskussion der statistischen Methodik	156
4.2.1	Die Entscheidung für die Cox Regressionsanalyse	156
4.2.2	Die Spezifikation des Prognosemodells	156
4.2.3	Optimierung und Erweiterung der statistischen Methodik	172
4.2.4	Fazit der statistischen Methodik	174
4.3	Klinische Interpretation und Diskussion der Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen	178
4.3.1	Klinische Interpretation und Diskussion der Störfaktoren	178
4.3.2	Klinische Interpretation und Diskussion der Zielfaktoren	187
4.3.3	Fazit der klinischen Interpretation der Stör- und Zielfaktoren	200



4.4	Stellungnahme zu den Studienzielen und den Hypothesen	201
4.5	Gesamtfazit	203
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>XV</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>XVI</b>
	<b>Anhangsverzeichnis</b>	<b>XXXI</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>XXXIII</b>
	<b>Veröffentlichungen</b>	<b>XXXXIV</b>
	<b>Anhang</b>	<b>XXXXVI</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Klassifikationsalgorithmus des akuten Koronarsyndroms	2
Abb. 2	Therapiealgorithmus des STEMI	4
Abb. 3	Therapiealgorithmus des NSTEMI	5
Abb. 4	Koronarinvasive Reperfusion einer plaquebedingten Gefäßstenose mittels Stentimplantation	6
Abb. 5	GRACE Risk Score	9
Abb. 7	Standbild der minimalen systolischen Ausdehnung des linken Ventrikels	39
Abb. 6	Standbild der maximalen diastolischen Ausdehnung des linken Ventrikels	39
Abb. 9	Kalibrierung: Automatische Ermittlung der Katheterränder	40
Abb. 8	Kalibrierung: Einzeichnung der Mittellinie	40
Abb. 10	Manuelle Konturerfassung: Einzeichnung der Konturlinie	40
Abb. 11	Manuelle Konturerfassung: Vollständige Markierung der Konturlinie	40
Abb. 12	Ausgabe der Messwerte	41
Abb. 13	LAD mit postinterventionellem TIMI flow grade III (->: Engstelle nach Intervention)	43
Abb. 14	LAD mit präinterventionellem TIMI flow grade 0 (->: Engstelle vor Intervention)	43
Abb. 15	Verlauf des TIMI flow grade	44
Abb. 16	Erster „frame“ der Auszählung	45
Abb. 17	Anatomische Leitstruktur der LAD	46
Abb. 18	Anatomische Leitstruktur der LCX	46
Abb. 19	Anatomische Landmarke der RCA	46
Abb. 20	links: frame 1, rechts: frame 2	47
Abb. 21	links: frame 3, rechts: frame 4	47
Abb. 22	links: frame 5, rechts: frame 6	47
Abb. 23	links: frame 7, rechts: frame 8	48
Abb. 24	links: frame 9, rechts: frame 10	48
Abb. 25	links: frame 11, rechts: frame 12	48
Abb. 26	Analytischer Operationalisierungsplan des Prognosemodells	54
Abb. 27	Spezifikation des Patientenkollektivs	71
Abb. 28	Boxplot: Das Alter bei Infarkt	73
Abb. 29	Boxplot: Body Mass Index	73
Abb. 30	Boxplot: Herzfrequenz bei Aufnahme	73
Abb. 31	Boxplot: LVEDP	74
Abb. 32	Boxplot: TnT bei Aufnahme	74
Abb. 33	Boxplot: CK maximal	74
Abb. 34	Boxplot: CRP bei Aufnahme	75
Abb. 35	Boxplot: Crea bei Aufnahme	75
Abb. 36	Piechart: Der Status des Diabetes mellitus	76
Abb. 37	Piechart: Der Status des arteriellen Hypertonus	76

Abb. 38 Piechart: Der Z.n. AMI	77
Abb. 39 Piechart: VTs vor oder während Koronarangiographie	77
Abb. 40 Piechart: Der Status der koronaren Gefäßerkrankung	78
Abb. 41 Piechart: Der EKG-Befund bei Aufnahme	78
Abb. 42 Piechart: Killip Klassifikation	79
Abb. 43 Piechart TIMI flow grade präinterventionell	79
Abb. 44 Piechart: TIMI flow grade postinterventionell	80
Abb. 45 Piechart: Der Verlauf des TIMI flow grade	80
Abb. 46 Piechart: Der corrected TIMI frame count	81
Abb. 47 Piechart: LVEF	82
Abb. 48 Kumulatives Histogramm: Versterben im Kollektiv der verstorbenen Patienten	83
Abb. 49 Histogramm: Versterben im Kollektiv der verstorbenen Patienten	83
Abb. 50 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Diabetes mellitus	89
Abb. 51 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für arterieller Hypertonus	90
Abb. 52 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Z.n. akutem Myokardinfarkt	91
Abb. 53 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie	92
Abb. 54 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Status der koronaren Gefäßerkrankung	93
Abb. 55 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für EKG-Befund bei Aufnahme	94
Abb. 56 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Killip Klassifikation	95
Abb. 57 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für TIMI flow grade präinterventionell	96
Abb. 58 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für TIMI flow grade postinterventionell	97
Abb. 59 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Verbesserung des TIMI flow grade	98
Abb. 60 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für corrected TIMI frame count	99
Abb. 61 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Ejektionsfraktion	100
Abb. 62 Hazard-Ratio-Plot im Complete Case Modellanstz für quantitative potentielle Prädiktoren	101
Abb. 63 Hazard-Ratio-Plot im Complete Case Modellanstz für qualitativ–dichotome potentielle Prädiktoren	102
Abb. 64 Hazard-Ratio-Plot im Complete Case Modellanstz für qualitativ–ordinale potentielle Prädiktoren	102
Abb. 65 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Alter bei Infarkt	103
Abb. 66 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für BMI	104
Abb. 67 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Herzfrequenz bei Aufnahme	105
Abb. 68 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für LVEDP	106
Abb. 69 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Troponin T bei Aufnahme	107

Abb. 70 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für CK maximal	108
Abb. 71 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für CRP bei Aufnahme	109
Abb. 72 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Crea bei Aufnahme	110
Abb. 73 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Diabetes mellitus	111
Abb. 74 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für arterieller Hypertonus	112
Abb. 75 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Z.n. akutem Myokardinfarkt	113
Abb. 76 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie	114
Abb. 77 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für koronare Gefäßerkrankung	115
Abb. 78 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für EKG-Befund	116
Abb. 79 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Killip Klassifikation	117
Abb. 80 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für TIMI flow grade präinterventionell	118
Abb. 81 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für TIMI flow grade postinterventionell	119
Abb. 82 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Verbesserung des TIMI flow grade	120
Abb. 83 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für corrected TIMI frame count	122
Abb. 84 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Ejektionsfraktion	124
Abb. 85 Hazard-Ratio-Plot im Single Imputation Modellansatz für kategorisierte quantitative potentielle Prädiktoren	125
Abb. 86 Hazard-Ratio-Plot im Single Imputation Modellansatz für qualitativ–dichotome potentielle Prädiktoren	125
Abb. 87 Hazard-Ratio-Plot im Single Imputation Modellansatz für qualitativ–ordinale potentielle Prädiktoren	126
Abb. 88 Best-Subset Cox Regressionsmodell im Complete Case Modellansatz nach direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion	144
Abb. 89 Hazard-Ratio-Plot des Best-Subset Cox Regressionsmodells im Single Imputation Modellansatz	147
Abb. 90 Prädiktorselektion im Verlauf des Cox Regressionsmodells	177

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	41
Tabelle 2 Klassifikation der Koronarperfusion nach der TIMI Study Group	42
Tabelle 3 Einteilung des corrected TIMI frame count (cTFC)	49
Tabelle 4 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Alter bei Infarkt	87
Tabelle 5 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für BMI	87
Tabelle 6 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Herzfrequenz bei Aufnahme	88
Tabelle 7 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für LVEDP	88
Tabelle 8 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Troponin T bei Aufnahme	88
Tabelle 9 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für CK maximal	88
Tabelle 10    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für CRP bei Aufnahme	89
Tabelle 11    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Crea bei Aufnahme	89
Tabelle 12    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Diabetes mellitus	89
Tabelle 13    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für arterieller Hypertonus	90
Tabelle 14    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Z.n. akutem Myokardinfarkt	91
Tabelle 15    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie	92
Tabelle 16    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Status der koronaren Gefäßerkrankung	93
Tabelle 17    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für EKG-Befund bei Aufnahme	94
Tabelle 18    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Killip Klassifikation	95
Tabelle 19    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für TIMI flow grade präinterventionell	96
Tabelle 20    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für TIMI flow grade postinterventionell	97
Tabelle 21    Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case    Modellansatz für Verbesserung des TIMI flow grade	98

Tabelle 22	Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case	Modellansatz für corrected TIMI frame count	99
Tabelle 23	Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case	Modellansatz für Ejektionsfraktion	100
Tabelle 24	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für Alter bei Infarkt	103
Tabelle 25	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für BMI	104
Tabelle 26	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für Herzfrequenz bei Aufnahme	105
Tabelle 27	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für LVEDP	106
Tabelle 28	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für Troponin T bei Aufnahme	107
Tabelle 29	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für CK maximal	108
Tabelle 30	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für CRP bei Aufnahme	109
Tabelle 31	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für Crea bei Aufnahme	110
Tabelle 32	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für Diabetes mellitus	111
Tabelle 33	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für arterieller Hypertonus	112
Tabelle 34	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für Z.n. akutem Myokardinfarkt	113
Tabelle 35	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie	114
Tabelle 36	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für koronare Gefäßerkrankung	115
Tabelle 37	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für EKG-Befund	116
Tabelle 38	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für Killip Klassifikation	117
Tabelle 39	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für TIMI flow grade präinterventionell	118
Tabelle 40	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für TIMI flow grade postinterventionell	119
Tabelle 41	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation	Modellansatz für Verbesserung des TIMI flow grade	120

Tabelle 42	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für corrected TIMI frame count	121
Tabelle 43	Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Ejektionsfraktion	123
Tabelle 44	Auswertung der Fallverarbeitung der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz	127
Tabelle 45	Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik im Complete Case Modellansatz	127
Tabelle 46	Ausgeschlossene Prädiktoren aus der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz bei Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik	128
Tabelle 47	Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz nach Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik	129
Tabelle 48	Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik im Complete Case Modellansatz	129
Tabelle 49	Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz nach Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik	130
Tabelle 50	Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion im Complete Case Modellansatz	130
Tabelle 51	Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz nach direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion	131
Tabelle 52	Auswertung der Fallverarbeitung der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz	132
Tabelle 53	Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik im Single Imputation Modellansatz	132
Tabelle 54	Ausgeschlossene Prädiktoren aus der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz bei Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik	134
Tabelle 55	Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz nach Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik	136
Tabelle 56	Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik im Single Imputation Modellansatz	137
Tabelle 57	Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz nach Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik	139
Tabelle 58	Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion im Single Imputation Modellansatz	140
Tabelle 59	Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz nach direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion	142
Tabelle 60	Auswertung der Fallverarbeitung der Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz	143

Tabelle 61	Übersicht über die Leistungsfähigkeit des Best-Subset Cox Regressionsmodells bei direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion im Complete Case Modellansatz	143
Tabelle 62	Auswertung der Fallverarbeitung der Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz	144
Tabelle 63	Übersicht über die Leistungsfähigkeit des Best-Subset Cox Regressionsmodells bei direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion im Single Imputation Modellansatz	145



# Glossarium

## Abkürzungsverzeichnis

ACVB	(S. 47)	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AMI	(S. 19)	Akuter Myokardinfarkt
AP	(S. 19)	Angina pectoris
APS	(S. 203)	engl. angiographic perfusion score
ASS	(S. 23)	Acetylsalicylsäure
AUC	(S. 109)	engl. area under the curve
BMI	(S. 28)	Body-Mass-Index
C5	(S. 201)	Komplementkomponente C5
CAUD	(S. 47)	Sagittalrotation caudal
CI	(S. 41)	Konfidenzintervall, engl. confidence interval
CK	(S. 28)	Kreatinkinase
CK maximal	(S. 28)	maximaler plasmatischer Wert der Gesamt-Kreatinkinase
CK-MB	(S. 46)	engl. muscle-brain type CK
CRAN	(S. 47)	Sagittalrotation cranial
Crea	(S. 30)	plasmatischer Kreatininwert
CRP	(S. 29)	plasmatischer Wert des C reaktiven Proteins
cTFC	(S. 39)	engl. corrected TIMI frame count
DFBETA	(S. 74)	engl. difference in beta
DFFIT	(S. 74)	engl. difference in fit
EF	(S. 104)	Ejektionsfraktion
EKG	(S. 19)	Elektrokardiogramm
EPV	(S. 73)	engl. events per variable
GFR	(S. 204)	glomeruläre Filtrationsrate
GPIIb/IIIa	(S. 22)	Glykoprotein IIb / IIIa
HF	(S. 27)	Herzfrequenz
HR	(S. 29)	engl. hazard ratio
ICD	(S. 23)	interner Cardioverter-Defibrillator
IQR	(S. 72)	engl. inter quartile range
KHK	(S. 20)	Koronare Herzerkrankung
LAD	(S. 39)	Ramus interventricularis anterior, engl. left anterior descending
LAO	(S. 47)	Transversalrotation engl. left anterior oblique
LCX	(S. 39)	Ramus circumflexus, engl. left circumflex artery
LDL	(S. 30)	engl. low density lipoprotein
LML	(S. 75)	engl. log minus log
LR-Statistik	(S. 82)	Likelihood-Ratio-Statistik

LVEDP	(S. 29)	engl. left ventricular end diastolic pressure
LVEF	(S. 32)	engl. left ventricular ejection fraction
MACE	(S. 32)	engl. major adverse coronary events
max	(S. 109)	maximal
MBG	(S. 202)	engl. myocardial blush grade
MCAR	(S. 78)	engl. missing completely at random
MI	(S. 19)	Myokardinfarkt
MOD	(S. 48)	engl. magneto optical disc
MRT	(S. 203)	Magnetresonanztomographie
NMAR	(S. 78)	engl. not missing at random
NSTEMI	(S. 19)	engl. non st-segment elevation myocardial infarction
OR	(S. 30)	engl. odds ratio
p-Wert	(S. 72)	Wahrscheinlichkeitswert, engl. probability
PAVK	(S. 204)	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	(S. 19)	engl. percutaneous coronary intervention
PET	(S. 203)	Positronen-Emissions-Tomographie
PIN	(S. 76)	Einschlussgrenz-p-Wert
post	(S. 33)	postinterventionell
POUT	(S. 76)	Ausschlussgrenz-p-Wert
prä	(S. 33)	präinterventionell
PTCA	(S. 31)	engl. percutaneous transluminal coronary angioplasty
RAO	(S. 47)	Transversalrotation engl. right anterior oblique
RCA	(S. 19)	engl. right circumflex artery
ROC	(S. 81)	engl. receiver operating characteristic
rt-PA	(S. 34)	Reteplase
STEMI	(S. 19)	engl. st-segment elevation myocardial infarction
t-PA	(S. 33)	Tenecteplase
TFC	(S. 33)	engl. TIMI frame count
TFG	(S. 33)	engl. TIMI flow grade
TFG post	(S. 34)	postinterventioneller TIMI flow grade
TFG prä	(S. 34)	präinterventioneller TIMI flow grade
TMPG	(S. 33)	engl. TIMI myocardial perfusion grade
TnT	(S. 28)	plasmatischer Troponin T Wert
VTs	(S. 30)	ventrikuläre Tachykardien vor und während der Koronarangiographie
Z.n.	(S. 28)	Zustand nach

## Akronymverzeichnis

ACC	(S. 31)	American College of Cardiology
ACOM.PC	(S. 48)	Software, Siemens
ACUITY	(S. 22)	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY ( <i>ACUITY</i> ) trial
AHA	(S. 31)	American Heart Association
APEX AMI	(S. 201)	Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction
ASSENT	(S. 43)	Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators
CADILLAC	(S. 25)	Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators
CHARM	(S. 29)	The Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme
CORE	(S. 40)	Collaborative Organization for RheothRx Evaluation (CORE) trial
CRUSADE	(S. 22)	Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) Registry
DANAMI-2	(S. 197)	DANish Trial in Acute Myocardial Infarction-2 (DANAMI-2) study
DGK	(S. 31)	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
ESC	(S. 31)	European Society of Cardiology
FINESSE	(S. 43)	Facilitated INtervention with Enhanced Reperfusion Speed to Stop Events trial
FTT	(S. 43)	Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group
GISSI	(S. 29)	Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico
GRACE	(S. 21)	the Global Registry of Acute Coronary Events
GUSTO	(S. 30)	The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) Investigators
HIJAMI-II	(S. 40)	Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction-II (HIJAMI-II) Investigators
HORIZONS-AMI	(S. 29)	The Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) trial
KORA	(S. 25)	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg Register
MeRGE	(S. 198)	Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators
MONICA	(S. 25)	The Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease registry
NCDR	(S. 204)	The overall National Cardiovascular Data Registry
NYHA	(S. 40)	New York Heart Association

PACT	(S. 34)	Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial.
PAMI	(S. 25)	The Air Primary Angioplasty in Myocardial Infarction (PAMI) study
PAR	(S. 43)	Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (the Primary Angioplasty Registry)
QUANTCOR.LVA	(S. 48)	Software, Siemens
RAPID	(S. 43)	The Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction trial
SPSS	(S. 74)	Software, IBM
TIMI	(S. 22)	Thrombolysis in myocardial infarction
VALIANT	(S. 196)	The VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial
WHO	(S. 19)	World Health Organization
ZWOLLE	(S. 37)	The Zwolle Myocardial Infarction Study Group

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Krankheitsbild des Myokardinfarktes

**Definition:** Der Myokardinfarkt (MI) ist pathophysiologisch definiert als ischämischer Tod von Myokardzellen, bedingt durch prolongierte, myokardiale Minderperfusion. Ischämie ist das Ergebnis eines Ungleichgewichtes zwischen Angebot und Bedarf myokardialer Blutversorgung. In der Mehrzahl der Fälle ist eine arteriosklerotisch bedingte Koronarthrombose ursächlich für die myokardiale Minderperfusion. Die zeitliche Ischämietoleranz myokardialer Zellen liegt bei ca. sechs Stunden, abhängig von individuellen Patientenfaktoren und äußeren Umständen. Nach diesem Zeitintervall ist die eintretende Myokardnekrose irreversibel (6).

**Einteilung:** Pathomorphologisch wird der Infarkt eingeteilt, abhängig von der Lokalisation des nekrotischen Areals, in anteriore, laterale, inferiore, posteriore, septale oder kombinierte Infarkte. Bezogen auf den linken Ventrikel wird das Ausmaß der Nekrose eingeteilt in Mikroinfarkte (fokale Nekroseherde), kleine Infarkte (< 10 % des linksventrikulären Myokards), mittlere Infarkte (10 – 30 % des linksventrikulären Myokards) und große Infarkte (> 30 % des linksventrikulären Myokards). Zeitlich betrachtet wird der MI, bezogen auf das Infarktereignis, in die Phasen des akuten MIs (AMI) (6 Stunden – 7 Tage), des heilenden MIs (7 – 28 Tage) und geheilten MIs (> 29 Tage) eingeteilt (6).

**Klassifikation:** Eine Myokardnekrose hat in ihrem zeitlichen Verlauf pathophysiologische Folgen, welche vor allem in der frühen Akutphase unter verschiedenen Aspekten erfasst und beurteilt werden können, sodass die Diagnose gestellt werden kann. Die Definition von Diagnosekriterien zur Erkennung und Klassifikation eines MI ist Teil der Leitlinien aller großen kardiologischen Organisationen (6-8). Im internationalen Austausch werden diese Kriterien kontinuierlich angepasst und aktualisiert.

Im Jahr 2000 veröffentlichte ein Komitee der European Society of Cardiology und des American College of Cardiology in einem Konsensus neue Leitlinien zur Definition des MI. Unter dem Titel „Myocardial infarction redefined“ wurde den Forderungen der klinischen Praxis, der Gesundheitssysteme und der Wissenschaft nach einer präziseren Definition des MI, Rechenschaft getragen. Bis dahin war der MI definiert nach den Richtlinien der World Health Organization (WHO) als Kombination zweier von drei Kriterien aus typischen, klinischen Symptomen, Anstieg kardialer Biomarker und infarkttypischen EKG-Veränderungen. Diese Diagnosekriterien wurden beibehalten aber, anhand eines diagnostischen Algorithmus zur Klassifikation des akuten Koronarsyndroms neu strukturiert. Primäres Kriterium stellte ein pektanginöses Beschwerdebild für länger als 20 Minuten dar. Damit war das Kriterium für die Verdachtsdiagnose des akuten Koronarsyndroms gegeben. Sekundäres Kriterium stellte das EKG dar. Zeigten sich infarkttypische ST-Strecken Hebungen, lautete die Diagnose ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI). Bei nicht bestehender ST-Strecken Hebung wurde als drittes Kriterium ein infarkttypischer Anstieg der kardialen Biomarker im Blut beurteilt. Bei negativem EKG-Befund aber positiven Biomarkern lautete die Diagnose Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI). Bei negativem EKG-Befund und negativen Biomarkern lautete die Diagnose Instabile Angina pectoris (AP). Die amerikanischen Leitlinien definierten weiterführend ein viertes Kriterium zur Festlegung der

Enddiagnose. Bildeten sich im Falle eines STEMI oder NSTEMI ein bis zwei Tage nach Infarkt Q-Zacken im EKG sprach man von einem „Q-wave myocardial infarction“. Bildeten sich keine Q-Zacken aus, sprach man von einem „Non-Q-wave myocardial infarction“ (6). Diese differenzierte, diagnostische Sichtweise und Einteilung ist bis heute aktuell. (Abb 1)

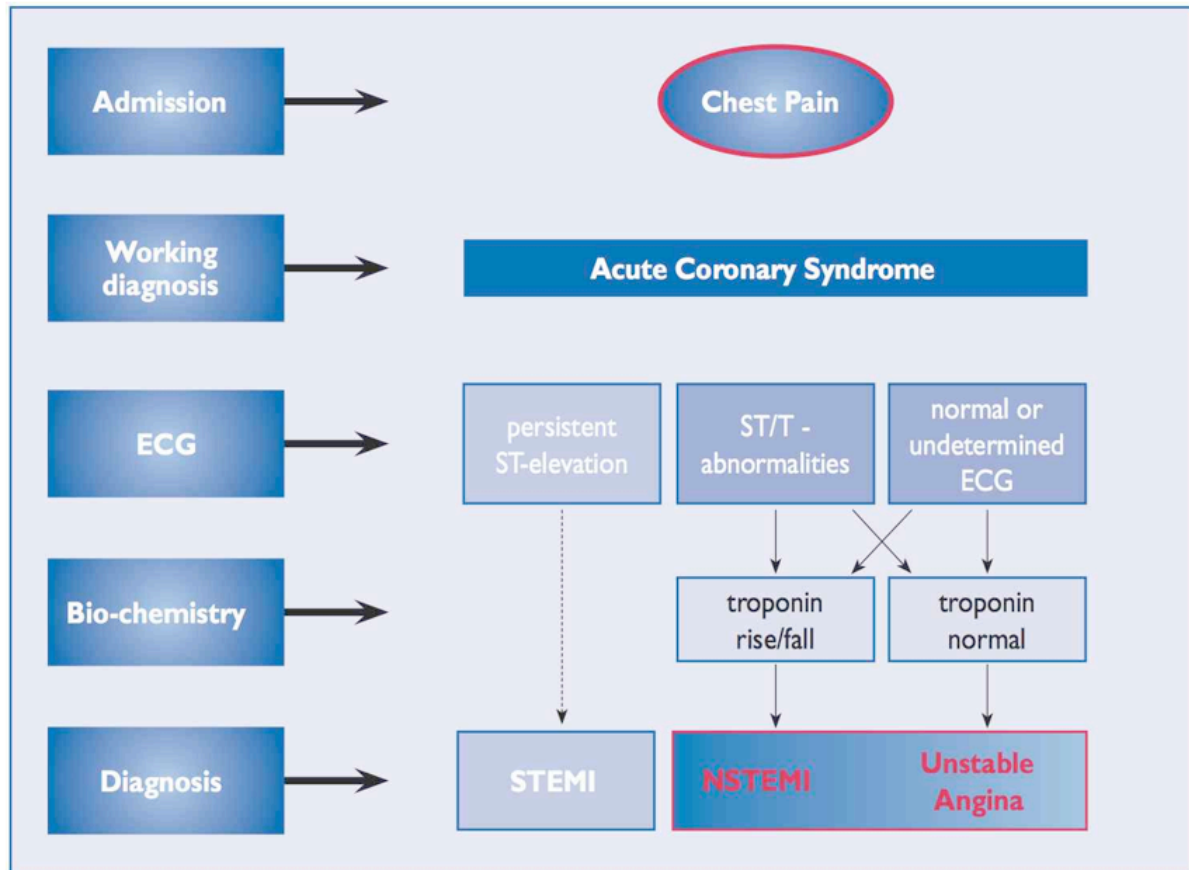


Abb. 1 Klassifikationsalgorithmus des akuten Koronarsyndroms (ST = ST-Strecke, T= T-Welle, ECG = Elektrokardiogramm, STEMI = ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt, NSTEMI = Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt) (3)

**Pathophysiologie:** Die Neudefinition führte zur Unterscheidung zweier verschiedener Krankheitsbilder im Spektrum des AMI dem STEMI und dem NSTEMI wobei vom NSTEMI die instabile AP abzugrenzen. Die zugrunde liegende Pathophysiologie unterscheidet sich teilweise deutlich.

Der **STEMI** ist häufig Erstmanifestation einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Er entsteht als akutes Infarktgeschehen in Folge einer plötzlichen Ruptur eines vulnerablen Plaques mit nachfolgender Thrombosierung des Infarktgefäßes. Die myokardiale Ischämie verläuft transmural. Die Gefäßverlegung ist häufig proximal im Verlauf der Hauptgefäße lokalisiert und führt dementsprechend zu tendenziell großen Infarktarealen (9).

Dem **NSTEMI** liegt häufig eine langjährige, chronische KHK zugrunde, mit ausgeprägter Koronarsklerose, Multigefäßerkrankung und multiplen, hochgradigen Stenosen. Die Patienten sind dementsprechend älter, multimorbider, zeigen ein ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil und haben häufiger eine Vorgeschichte kardialer Ereignisse. Koronarthromben sind häufig, aber nicht immer nachweisbar. Das ischämische Geschehen wird in diesen Fällen mit einer hochgradigen atherosklerotischen Stenose erklärt, welche dauerhaft keine

adäquate Perfusion des abhängigen Myokardareals ermöglicht. Die myokardiale Ischämie verläuft zumeist nicht transmural. Die epikardialen Schichten sind häufig noch restperfundiert, wohingegen die subendokardialen Areale bereits nekrotisieren ([3](#), [10](#)).

Die **instabile Angina pectoris** bezeichnet eine akute Zustandsänderung auf Basis einer bestehenden, meist fortgeschrittenen KHK. Sie kann als „new onset angina“ Ausdruck einer ersten pectanginösen Attacke sein, oder als „crescendo angina“ die Zunahme von Anfallshäufigkeit, -intensität und -dauer, auf dem Boden einer bestehenden stabilen AP sein. Zwischen stabiler AP und AMI lässt sie sich als ein intermediärer Zustand einordnen, wobei die Remission zur stabilen AP selten, die Progression zum AMI hingegen häufig ist. Pathophysiologische Ursache ist ein partieller oder kompletter, passagerer Koronarverschluss in Folge einer plötzlichen Ruptur eines vulnerablen Plaques, verbunden mit Thrombusablagerung. Der Thrombus kann entweder lokal oder distal, nach Embolie, zum Verschluss führen. Im Verlauf kann der Thrombus spontan in der Koronararterie lysieren sich aber auch an gleicher Stelle erneut bilden. Der passagere Koronarverschluss kann bei hochgradiger Stenose der Koronararterie auch allein bedingt sein durch eine belastungsinduzierte Tonuserhöhung respektive Vasokonstriktion ([3](#), [11](#)).

**Therapiestrategien:** Den pathophysiologischen Unterschieden der Krankheitsbilder Rechnung tragend, unterscheiden sich ebenfalls die Therapiestrategien.

Im Falle des **STEMI** ist das Therapieziel die schnellstmögliche Wiedereröffnung des Infarktgefäßes innerhalb der Ischämietoleranzzeit. Idealerweise ist dadurch die irreversible Myokardnekrose zu verhindern. Reperfusionstherapie der Wahl ist die primäre perkutane Koronarintervention (PCI). Diese sollte dann indiziert werden, wenn gewährleistet ist, dass der Patient innerhalb von zwei Stunden nach Symptombeginn in einem speziellen Herzkatheterzentrum behandelt werden kann. Ist ein entsprechendes Zentrum nicht innerhalb dieser Frist zu erreichen, sollte bereits prähospital möglichst früh mit einer intravenösen Fibrinolysetherapie begonnen werden (Konzept der „Facilitated PCI“). Bei elektrokardiographisch determinierten Nichterfolg der Fibrinolyse ist dann die umgehende Koronarintervention bei Klinikseintritt indiziert (Konzept der „Rescue PCI“). Bei primär erfolgreicher Fibrinolyse sollte im Verlauf von 24 Stunden nach der Fibrinolyse eine diagnostische Koronarangiographie erfolgen, befundabhängig mit Intervention ([9](#)). (Abb. 2)

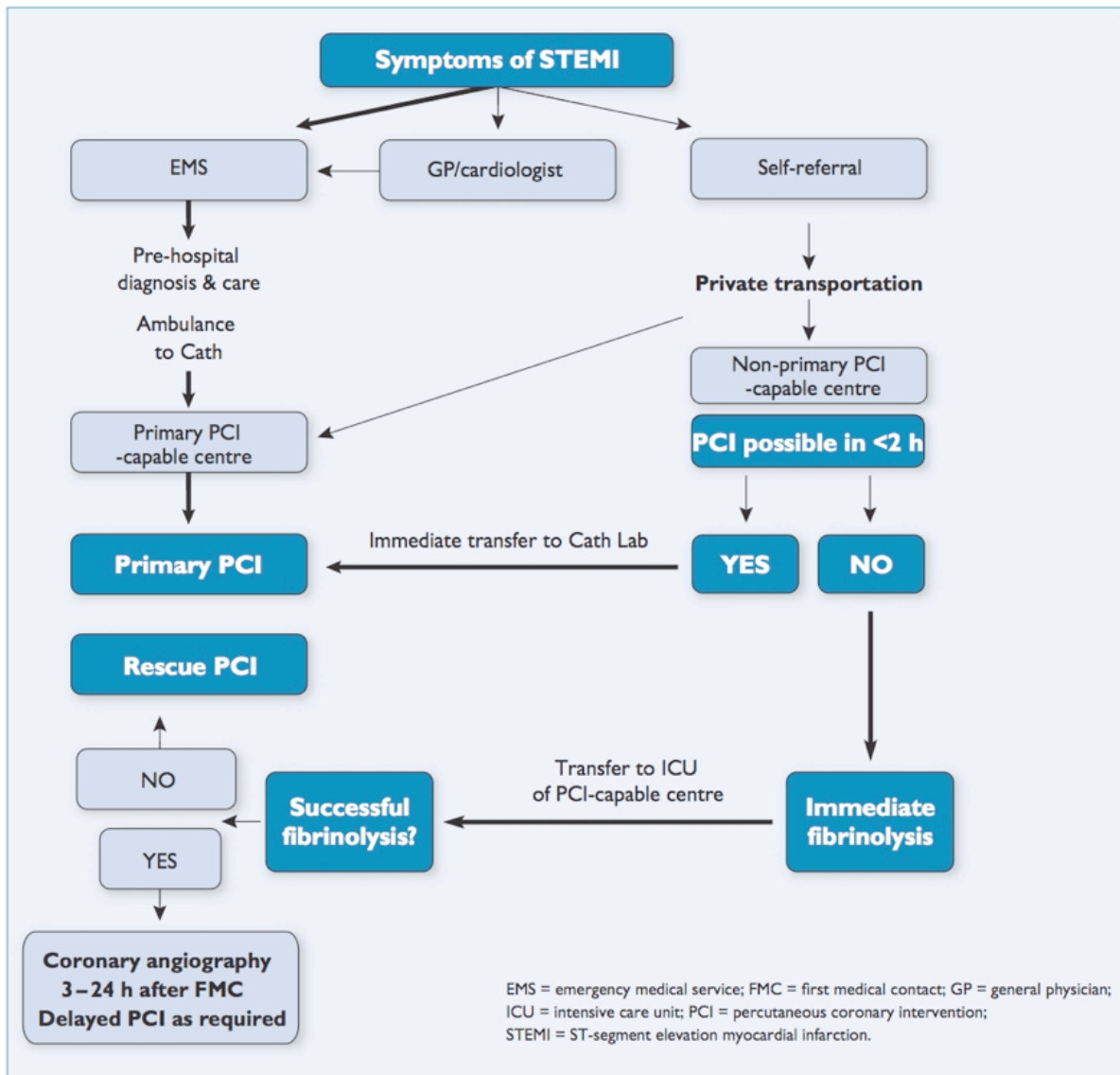


Abb. 2 Therapiealgorithmus des STEMI  
(2)

Im Falle des **NSTEMI** ist die Entscheidung für ein situationsangemessenes Therapieverfahren komplexer und stets individuell für den jeweiligen Patienten zu treffen. Entscheidungskriterien sind Akuität des Infarktgeschehens, Zustand des Patienten und das individuelle Risikoprofil für Komplikationen bei Koronarintervention oder Lyse. Diese Kriterien müssen schnellst möglich erfasst werden und gegeneinander gewertet werden um das individuelle Gesamtrisiko zu bewerten. Als Entscheidungshilfen stehen in der klinischen Praxis Risikokalkulatoren der Frühmortalität (GRACE Risk Score, TIMI Risk Score for NSTEMI) (1, 12) und des Blutungsrisikos (CRUSADE Bleeding Score, ACUTY / HORIZONS Bleeding Score) (13, 14) zur Abwägung gegeneinander zur Verfügung. Die Ergebnisse dieser Scores, die speziellen Patientenfaktoren und die Erfahrung des Behandlers stellen die Entscheidungskomponenten der individuellen Therapieindikation dar. Die Indikation zur PCI wird dann notfallmäßig (< 120 min), frühinvasiv (< 24 h), invasiv (< 72 h) gestellt, oder verworfen und ein primär konservatives Therapieverfahren, mit diagnostischer Angiographie im Verlauf indiziert. Eine weitere Therapiealternative stellt die bypasschirurgische Versorgung dar, beispielsweise im Falle



von langstreckigen, proximalen Stenosen. Die Indikation wird vom Behandler bei bereits vorbekanntem Koronarbefund, in Abhängigkeit der initialen angiographischen Diagnose, bei Interventionskomplikationen oder frustrierten Rekanalisationen gestellt (3, 10). (Abb. 3)

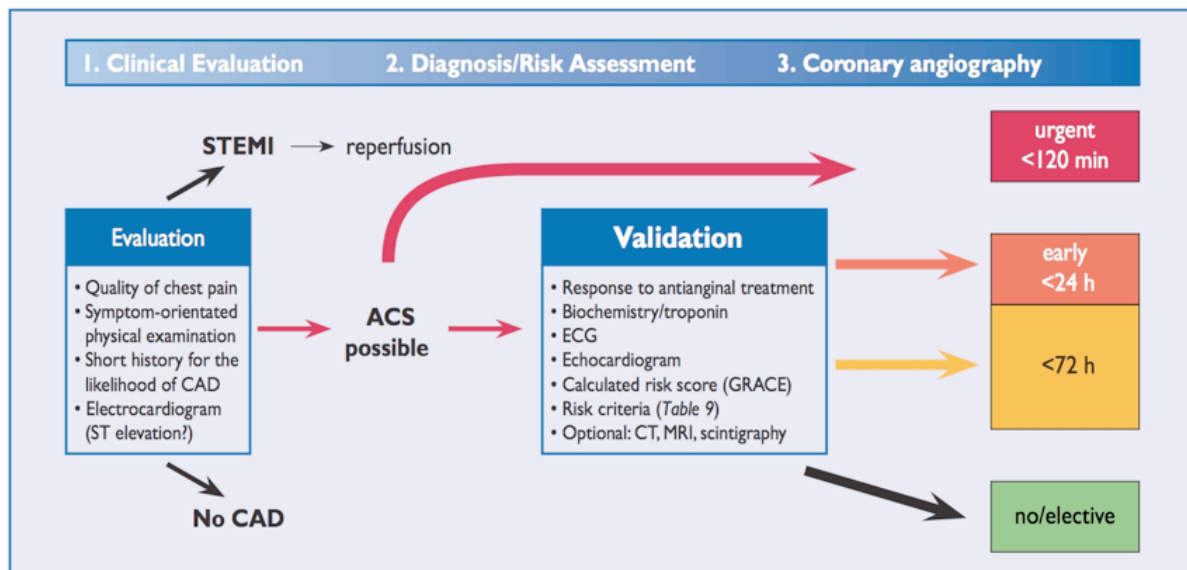


Abb. 3 Therapiealgorithmus des NSTEMI

(CAD = Koronare Herzkrankheit, ST = ST-Strecke, ECG = Elektrokardiographie, GRACE = Akronym, CT = Computertomographie, MRI = Kernspintomographie) (3)

Im Falle der **instabilen Angina pectoris** sollten Patienten primär konservativ antiischämisch stabilisiert werden. Bei persistierender bzw. rezidivierender Symptomatik sollte, unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils, die Indikation zur diagnostischen Koronarangiographie erfolgen, befundabhängig mit Intervention. Bei initialer Remission in den Zustand der stabilen AP sollte noch vor Entlassung intrahospital eine Belastungsuntersuchung durchgeführt werden. Bei Provokation erneuter pektanginöser Beschwerden wird dann ebenfalls eine diagnostisch-therapeutische Koronarangiographie / -intervention empfohlen (2, 7).

**Therapiemaßnahmen:** Die Reperfusionstherapie im AMI ist ein multimodales Therapieverfahren. Prähospital werden bereits antiischämische Maßnahmen initiiert, mit dem Ziel der primären Analgesie, Kreislaufstabilisierung und Anxiolyse. Im Falle der PCI (Abb. 4) erfolgt der Eingriff unter periprozeduraler Gabe von Antikoagulantien (Heparin, Bivalirudin) und unter Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor). Bei hoher Thrombuslast und Flusshemmung trotz erfolgter, mechanischer Rekanalisation des Koronargefäßes können GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten zur zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung intrainerventionell appliziert werden. Für den Eingriff selbst stehen verschiedene Techniken und Instrumente zur Verfügung. Standardmäßig werden Ballonkatheter, medikamentenfreisetzende Stents (Drug-eluting-Stents) und nicht medikamentenfreisetzende Stents (Bare-Metal-Stents) eingesetzt, seltener Rotablatores und Aspirationskatheter. Im Falle einer Fibrinolysetherapie erfolgt ebenfalls eine begleitende Antikoagulation und Thrombozytenaggregationshemmung. Die zusätzliche Thrombozytenaggregationshemmung mittels GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten wird im Rahmen der Fibrinolysetherapie aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos nicht empfohlen. Sind beide Therapieverfahren

kontraindiziert oder zeitnah nicht verfügbar, kommt alternativ therapeutisch ggf. eine bypasschirurgische Versorgung in Betracht, bzw. das bereits begonnene konservative Procedere mit antiischämischen, antikoagulatorischen und thrombozytenaggregationshemmenden Maßnahmen wird fortgesetzt.

Im Rahmen der Reperfusionstherapie sind auch Maßnahmen zur Reaktion auf hämodynamische, mechanische und elektrophysiologische Komplikationen inbegriffen. Zudem sollte der Patient periprozedural einem kontinuierlichen Monitoring zugeführt sein. Nach koronarinterventionell oder fibrinolytisch therapiertem,

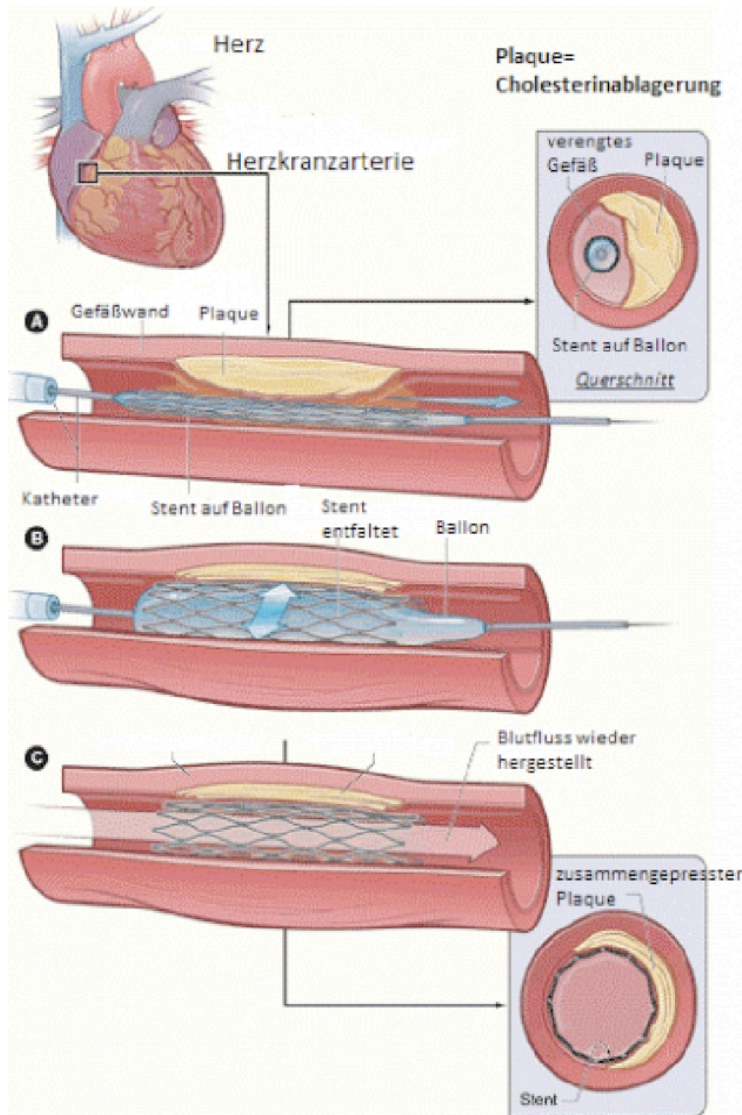


Abb. 4 Koronarinvasive Reperfusion einer plaquebedingten Gefäßstenose mittels Stentimplantation  
(Quelle: cardiagnostik-wiesbaden, National Institutes of Health)

akutem Koronarsyndrom werden sekundärpreventive Maßnahmen zur Reinfarkts- und Komplikationsprophylaxe initiiert. Hauptziele sind die Verhinderung von koronaren Restenosen, die Unterbindung der Progredienz der Atherosklerose sowie die Optimierung des myokardialen Sauerstoffhaushalts. Träger dieser Ziele sind zum einen Maßnahmen zur Änderung des Lebensstils zum anderen vor allem aber eine medikamentöse Kombinationstherapie.

Zur Standardmedikation gehören Thrombozytenaggregationshemmer (ASS, Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel), Lipidsenker (Statine), Betablocker, ACE-Inhibitoren sowie seit Mai 2013 auch ein Medikament aus der Gruppe der oralen Antikoagulantien (Rivaroxaban). Empfehlungen zur Änderung des Lebensstils beinhalten Maßnahmen wie Nikotinkarenz, Koronarsport, Gewichtsreduktion, Blutzucker- und Blutfettkontrolle, Blutdruckeinstellung.

Speziellere

Sekundärpräventionsmaßnahmen beinhalten Strategien zur Einstellung einer eventuellen Herzinsuffizienz sowie zur Verhinderung eines des plötzlichen Herztodes. Träger dieser Maßnahmen sind Antiarrhythmika, Inotropika und interne Kardioverter / Defibrillatoren (ICD).

Nach Krankenhausentlassung wird eine möglichst direkt anschließende, mehrwöchige Rehabilitationsmaßnahme empfohlen. Mit den Zielen der möglichst vollständigen Reintegration und der Reduktion von kardiovaskulären

Risikofaktoren, werden psychosoziale und sozioökonomische Inhalte sowie Aspekte der Lebensgewohnheit und der körperlichen Aktivität vermittelt.

Dieser zusammenfassenden Übersicht über die Multimodalität der modernen Herzinfarkttherapie liegen die aktuellen und vergangenen Leitlinien der European Society of Cardiology zugrunde, auf welche im Detail verwiesen wird (3, 15).

## 1.2 Die Mortalität nach akutem Myokardinfarkt

Ob und in welchem Rahmen die entstehende Myokardnekrose auch den Tod des Individuums zur Folge hat ist abhängig von multiplen Faktoren. Prognostische Aussagen über die Mortalität nach AMI lassen sich nur basierend auf einer multifaktoriellen Betrachtung machen.

Eine erhöhte Mortalität nach AMI ist bedingt durch das mögliche Auftreten von letalen Komplikationen. In der Akutphase des Infarkts sind vor allem tachykarde Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern und anhaltende ventrikuläre Tachykardien (VT), kardiogener Schock und Interventionskomplikationen potentielle Todesursachen. Postakut kann es zu einer Herzwandruptur mit folgender Herzbeuteltamponade kommen. In der folgenden Phase besteht die Gefahr von letalen, aneurysmabedingten Thrombembolien und septumperforationsbedingten bzw. mitralklappeninsuffizienzbedingten, chronischen Linksherzinsuffizienzen mit der Gefahr des plötzlichen Herztods. Zudem besteht das Risiko von Reinfarkten, bei beispielsweise Stentverschluss oder von Folgeinfarkten bei fortschreitender KHK.

Ausschlaggebend für das Eintreten von Komplikationen sind verschiedene prognostische Hauptdeterminanten wie Länge der Ischämiedauer, Größe des Infarktareals, Effektivität der Reperusionsmaßnahmen, Verfassung des Patienten und Qualität der Nachbehandlung.

Im Rahmen der Myokardinfarktbehandlung können Faktoren bestimmt werden, welche diese prognostischen Hauptdeterminanten der Mortalität nach AMI klassifizierbar und evaluierbar machen. Viele dieser Faktoren wurden in großen multizentrischen Studien wie GRACE, TIMI, PAMI und CADILLAC analysiert und ihr prädiktiver Wert in Form von Risiko Scores zusammenfassend dargestellt (Anhang 1, Tabelle 1). Die Auswahl der Faktoren der Mortalität nach AMI dieser Dissertationsarbeit greift unter anderem auf die Erkenntnisse der Risk Score Studien zurück.

Den Angaben der Gesundheitsberichtserstattung des Bundes ([www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)), Stand März 2012, sind für ein Kollektiv von 3245 Patienten aus dem MONICA / KORA – Herzinfarktregister Augsburg folgende Zahlen bezüglich der Letalität nach Herzinfarkt in einer Altersklasse von 25 bis 84 Jahren zu entnehmen. Von den 3245 Patienten mit dokumentiertem Herzinfarkt verstarben bereits 1090 Patienten (33,5 %) bereits in der Prähospitalphase. Innerhalb des frühen Hospitalstadiums (1. Tag) verstarben weitere 436 Patienten (13,4 %). Im späten Hospitalstadium (2. bis 28. Tag) verstarben weitere 158 Patienten (4,9 %). Insgesamt verstarben damit bis zum 28. Tag nach Infarkt 1684 Patienten (51,9 %), wobei diese Gesamtmortalität bei Frauen (58,1 %) höher war als bei Männern (48,5 %).

Aussagen zur Prognose von Patienten nach überlebtem MI beziehen sich im Rahmen dieser Dissertationsarbeit auf den Zeitraum während oder nach einer erfolgten Koronarintervention. Die prähospitale Mortalität wurde nicht evaluiert.

## 1.3 Prognostische Faktoren der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt

Bei der prognostischen Evaluation von Einflussfaktoren auf die Mortalität nach akutem, koronarinvasiv behandeltem MI liegt der Gesamtbetrachtung ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Damit gilt die Grundannahme, dass das letztendlich letale Ereignis bedingt ist durch das Zusammenwirken von multiplen Faktoren. Das Grundverständnis eines solchen multifaktoriellen Geschehens impliziert, dass die einzelnen Faktoren sich einerseits qualitativ und quantitativ unterscheiden, sich andererseits auch gegenseitig beeinflussen, im Sinne von Verstärkung und Abschwächung, hinsichtlich ihrer Einflussnahme auf das Ereignis.

Die Beschreibung des Einflusses eines einzelnen Faktors auf ein Ereignis setzt somit stets die Mitbeschreibung weiterer Einflussfaktoren auf dasselbe Zielereignis voraus.

In der wissenschaftlichen Praxis werden die Einflussfaktoren auf ein Zielereignis in Zielfaktoren und in Störfaktoren eingeteilt. Zielfaktoren sind Gegenstand der Hypothese einer wissenschaftlichen Arbeit. Ihr konkreter Einfluss auf das Zielereignis soll untersucht werden. Störfaktoren beeinflussen ebenfalls das Zielereignis, aber gegebenenfalls auch die Zielfaktoren. Im Extremfall beruht der Einfluss eines Zielfaktors auf das Zielereignis vollständig auf dem Effekt der Störfaktoren. Der klassische Störfaktor in epidemiologischen Betrachtungen hinsichtlich der Mortalität ist das Alter. Ein höheres Alter geht mit einer höheren Mortalität einher. Im Alter ist die Inzidenz von kardiovaskulären Risikofaktoren erhöht. Soll beispielsweise der hypothetisch höhere Einfluss von Diabetes mellitus auf die Mortalität nach AMI im Vergleich zu nicht bestehendem Diabetes mellitus analysiert werden, muss das Alter als einflussnehmender Störfaktor berücksichtigt werden.

Kritisch muss gefragt werden: „Haben alle Diabetiker eine höhere Sterbenswahrscheinlichkeit, nur aus dem Grund, weil sie statistisch gesehen älter waren als Nicht-Diabetiker?“

Möchte man statistisch den „wirklichen Einfluss“ eines Zielfaktors auf ein Zielereignis ermitteln, muss man rechnerisch eine Adjustierung um die relevanten Störfaktoren durchführen, d.h. ihren Einfluss herausrechnen; jedoch mit der Gewissheit, dass niemals der Einfluss jeglicher Störfaktoren berücksichtigt werden kann!

Die Definition von Einflussfaktoren und deren Einteilung in Ziel- und Störfaktoren ist im Rahmen einer multivariaten Analyse ein primärer Modellschritt, welcher unter anderem Grundlage der Formulierung konkreter Hypothesen ist. Bei der folgenden Analyse ist der methodische Umgang mit Ziel- und Störfaktoren jedoch identisch. Alle Einflussfaktoren sind dementsprechend gleichwertige Modellparameter.

Die folgende Übersicht von Faktoren der Mortalität nach AMI stellt die in dieser Studie berücksichtigten Einflussfaktoren dar. Zielfaktoren sind Parameter der Reperusionsqualität und der linksventrikulären Pumpfunktion. Störfaktoren sind relevante, in der Literatur vorbeschriebene, Einflussfaktoren auf die Mortalität nach AMI.

### 1.3.1 Prognostische Störfaktoren der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt

Zu Beginn dieser Dissertationsarbeit wurde ein systematischer Review von Studien der letzten Dekaden durchgeführt, deren Zielsetzung die Etablierung von Risk-Scores für Patienten nach MI war.

Prinzip dieser Studien war es individuelle Parameter der Patienten zu identifizieren welche, nach erfolgter Behandlung, Faktoren eines erhöhten Mortalitätsrisikos darstellten. Die Patientenparameter wurden aus verschiedenen Bereichen (Grunddaten, Daten der Vorgeschichte, kardiovaskuläre Risikofaktoren, klinische Parameter bei Aufnahme, klinische Parameter während des Aufenthaltes, Infarktcharakteristika, Interventionsparameter, Follow-Up Daten), nach verschiedenen Kriterien ausgewählt, und statistisch gegeneinander, und gegen ein definiertes Zielereignis (Tod jeglicher Art, Reinfarkt, Reintervention, Indikation zur Bypass-chirurgischen Versorgung, u. a.), bezogen auf einen definierten Zeitraum, analysiert. Ziel war es, einen teils gewichteten Score zu ermitteln, welcher der jeweiligen Kombination der individuellen Risikocharakteristika, einen Punktwert zuordnet. Die Höhe des individuellen Punktwertes war dann wiederum einem individuellen Mortalitätsrisiko zugeordnet.

Die konkrete Fragestellung und damit die Auswahl der Parameter unterschieden sich, abhängig von der Zielsetzung des jeweiligen Scores. Der TIMI-Risk Score für STEMI (16), beispielsweise wurde als Bedside Test der 30 Tages Mortalität etabliert, wohingegen der CLINICAL SYNTAX Score (17) zur Beurteilung der 5 Jahres

Mortalität, hauptsächlich anhand von

Interventionsparametern, etabliert wurde.

Im Folgenden wird eine Auflistung etablierter, „klassischer“ Störfaktoren der Mortalität nach AMI gegeben, deren prognostische Relevanz in den Scores und weiteren Prognosestudien belegt ist. Im Weiteren wird die prognostische Relevanz ausgewählter respektive zusätzlicher Störfaktoren explizit dargestellt. Im Anhang befindet sich eine Übersicht der analysierten Risk Scores mit entsprechenden Literaturnachweisen (Anhang 1, Tabelle 1). Beispielhaft ist hier der GRACE-Risk Score dargestellt. (Abb. 5)

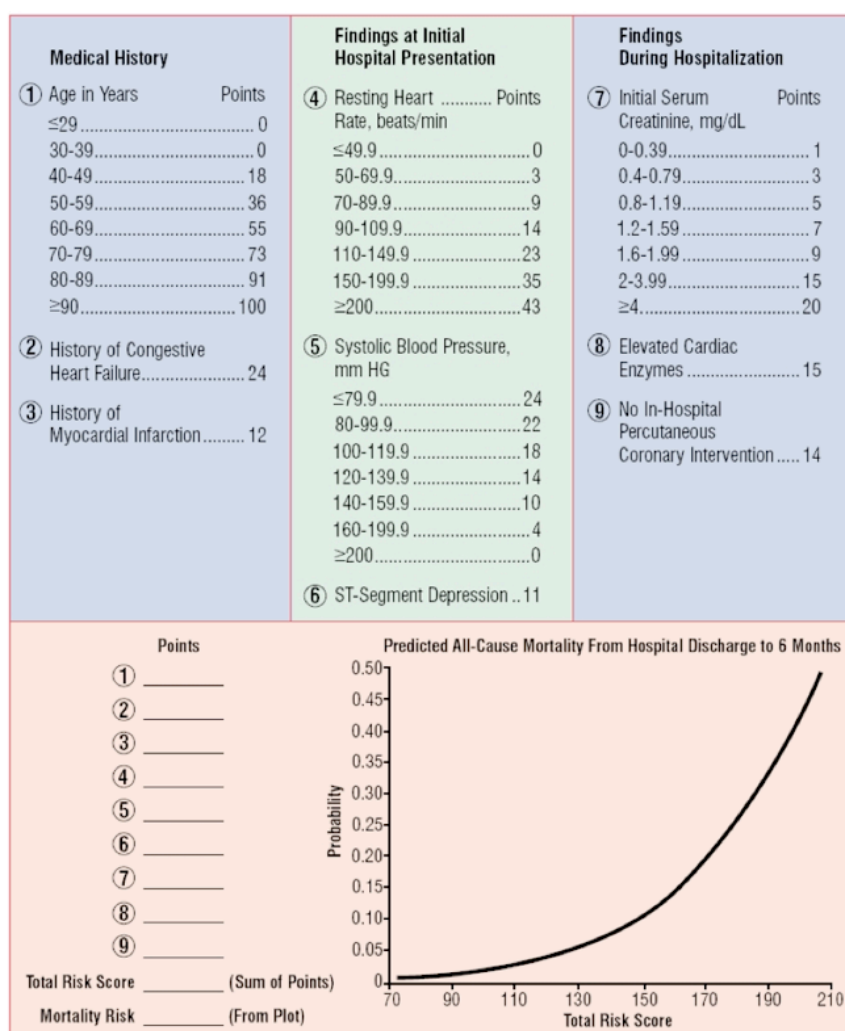


Abb. 5 GRACE Risk Score (1)



### 1.3.1.1 Etablierte prognostische Störfaktoren der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt

Der Parameter **Alter bei Infarkt** stellt den bedeutendsten Störfaktor aller epidemiologischen Studien dar, welche Aussagen bezüglich des Überlebens von Individuen machen. Bei Analysen von Erkrankungen mit chronischen Verläufen, wie der KHK, zeigt sich häufig eine rechtsverschobene Alterskurve, womit per se eine erhöhte Mortalität des Kollektivs einhergeht. Dementsprechend muss der Einfluss des Alters kontrolliert werden. In allen analysierten Risk Scores wurde das Alter berücksichtigt.

Der Parameter **Herzfrequenz bei Aufnahme** beschreibt den Zustand der sympathoadrenergen Aktivierung im Rahmen eines beginnenden oder fortgeschrittenen Schockgeschehens im MI (18, 19). Eine gesteigerte Herzfrequenz (HF) erhöht den myokardialen Sauerstoffbedarf, womit die myokardiale Ischämie weiter steigt (20). Folglich gilt eine erhöhte HF bei Aufnahme als Faktor einer erhöhten Mortalität nach AMI (1, 16, 21, 22). Beim Untergang von Myokardzellen werden Proteine in die Blutbahn freigesetzt (23) welche sich laborchemisch nachweisen lassen. Als biochemische Marker der Myokardnekrose sind der plasmatische Troponin T Wert (TnT) bei Aufnahme und der maximale, plasmatische Wert der Gesamt-Kreatinkinase (CK maximal) mit prognostischer Relevanz beschrieben.

Der Biomarker **kardiales Troponin T** stellt ein Hauptdiagnosekriterium für den MI dar. Bei höchster, kardialer Spezifität (24) und hoher Sensitivität ist dessen Bestimmung der Goldstandard der laborchemischen Myokardinfarktdiagnostik. Als prognostischer Faktor bedeutet jede Erhöhung von TnT, definiert als ein Messwert über der 99. Perzentile einer Referenzkontrollgruppe (6), eine schlechtere Prognose (25).

Der **maximale, plasmatische Wert der Gesamt-Kreatinkinase** stellt einen weiteren Biomarker der Myokardinfarktdiagnostik dar, welcher nicht myokardspezifisch ist. Zu einem Anstieg kommt es in ca. 25 % der Fälle mit koronarinvasiv behandeltem MI (26). Die Höhe eines Anstiegs korreliert, im Falle eines MIs jedoch mit der Infarktgröße welche ihrerseits mit der Prognose eines Patienten in negativer Form korreliert (27). Um das Vorliegen eines Infarktes zu verifizieren sollte bei der Beurteilung eines Anstiegs der Gesamt-Kreatinkinase ein myokardspezifischer Marker wie TnT mitbeurteilt werden.

Folglich gelten erhöhte Werte biochemischer Marker der Myokardnekrose als Faktoren einer erhöhten Mortalität nach AMI (1, 12).

Aus dem Spektrum der in der Literatur beschriebenen kardiovaskulären Risikofaktoren der Morbidität und der Mortalität wurden als Einflussfaktoren der Status des **Diabetes mellitus** und der Status des **arteriellen Hypertonus** ausgewählt. Zur Definition beider Faktoren wird auf die geltenden Leitlinien verwiesen (28, 29).

Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen der diabetischen Angiopathie und der Myokardperfusion werden von Creager et al., Lüscher et al. und Prasad et al. dargestellt (30-32). Das erhöhte Risiko von Diabetikern nach MI wurde in der Literatur vielfach beschrieben. Auszugsweise werden zwei Literaturnachweise gegeben (33, 34).

Eine detaillierte pathophysiologische Betrachtung der Situation von vorbestehendem, arteriellem Hypertonus bei Patienten mit MI gibt die Arbeit von Lip et al. (35), auf welche hier verwiesen wird.

Folglich gelten ein positiver Status des **arteriellen Hypertonus** und ein positiver Status des **Diabetes mellitus** als Faktoren einer erhöhten Mortalität nach AMI (12, 16, 36).

Der Parameter **Zustand nach akutem Myokardinfarkt** (Z.n. AMI) betrachtet die Krankenvorgeschichte der jeweiligen Patienten. Ist der Zustand positiv, bedeutet das, dass in der Vorgeschichte bereits ein MI dokumentiert ist. Das Infarktereignis dieser Studie ist demnach ein Reinfarkt.

Liegt in der Vorgeschichte eines Patienten bereits ein überlebter MI vor, ist dies oft Ausdruck einer zugrunde liegenden, kardiovaskulären Grunderkrankung. Im Rahmen einer oft chronisch-systemischen Arteriosklerose mit multiplen koronaren Plaques ist die Wahrscheinlichkeit eines erneuten Infarktes erhöht. Montalescot et al. zeigten, dass nach erfolgreich therapiertem MI 36,7 % der Patienten mit einem STEMI und 41,5 % der Patienten mit einem NSTEMI rehospitalisiert wurden, und jeweils 16 % einen erneuten Revaskularisationseingriff erhielten (37). Die verhältnismäßig häufigere Rehospitalisierung von NSTEMI-Patienten spiegelte das höhere Maß an kardiovaskulärer Multimorbidität dieser Patienten wieder.

Ein erneutes Infarktereignis kann auch Ausdruck einer nicht optimalen Akut- und Postinfarkttherapie sein. Bei suboptimalem Reperfusionsergebnis ist die Wahrscheinlichkeit eines Reinfarktes im Infarktgefäß erhöht (38). Bei unzureichender Postinfarkttherapie, auch aufgrund mangelnder Compliance, ist sowohl das Reinfarktrisiko im Infarktgefäß als auch in anderen Gefäßen erhöht.

Jeder Reinfarkt erhöht zudem das Risiko einer voranschreitenden Herzinsuffizienz sowie das Auftreten von letalen Herzrhythmusstörungen. Dementsprechend ist das Mortalitätsrisiko bei Patienten mit **Zustand nach akutem Myokardinfarkt** erhöht (39).

### 1.3.1.2 Der Body Mass Index

Für Patienten ohne kardiovaskuläre Grunderkrankung besteht ein kurvilinearer Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index (BMI) und der Gesamtmortalität, mit erhöhtem Risiko für niedrige und hohe BMI-Werte und erniedrigtem Risiko für mittlere BMI-Werte (40). Erhöhte BMI-Werte wie sie vor allem bei Adipositas im Rahmen des metabolischen Syndroms vorkommen sind dementsprechend Ausdruck einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität, welche für diese Patienten die erhöhte Mortalität bedingt (41, 42). Erniedrigte BMI-Werte, vor allem als Folge eines Gewichtsverlustes bei bestehender Grunderkrankung, korrelieren in positiver Weise mit der Mortalität.

Für Patienten mit einer kardiovaskulären Grunderkrankung muss zwischen dem Risiko für das Auftreten eines AMI und dem Risiko für das Versterben nach AMI unterschieden werden. Wolk et al. zeigten, dass das Risiko der Ruptur von arteriosklerotischen Plaques, als Auslöser eines AMI, mit zunehmendem BMI-Werten steigt (43). Theoretische Erklärungen dieses prothrombotischen Zusammenhangs bei Adipositas werden unter anderem mit Effekten wie Hyperlipidämie und Inflammation, welche die Rupturvulnerabilität von Plaques erhöhen (44), erhöhter Expression von Gewebefaktor (45) und gesteigerter Plättchenaktivierung (46), gegeben.

Das Risiko für das Versterben nach akuten koronaren Ereignissen sowie bei KHKs korreliert jedoch mit abnehmenden BMI-Werten (47). Diese Korrelation wird begründet mit einer katabolen Stoffwechsellaage (48) wie sie bei kardialer Kachexie (49) auftreten kann.

In diesem Zusammenhang zeigten Kenchaiah et al. und Pockock et al., im Rahmen des CHARM Programms, dass erniedrigte BMI-Werte ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz waren (50, 51). Kennedy et al. beschrieben diese Korrelation zwischen erniedrigtem BMI und erhöhter Mortalität auch für Patienten nach AMI (52).

Im Umkehrschluss kann gesagt werden, dass unter diesen Voraussetzungen ein erhöhter BMI protektiv wirkt. In der Literatur wird dieser umgekehrte Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und erhöhter Überlebenswahrscheinlichkeit als das "Obesity Paradoxon" beschrieben ([53](#), [54](#)).

Die Erkenntnisse aus diesen Studien legten nahe den erhobenen **Body Mass Index** im Rahmen dieser Studie als einflussreichen Störfaktor zu definieren.

### 1.3.1.3 Der linksventrikuläre enddiastolische Druck

Eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion geht mit einer schlechteren Prognose einher ([55](#), [56](#)).

Linksventrikuläre Füllungsdrücke können sowohl noninvasiv echokardiographisch als auch invasiv im Rahmen der Herzkatheterisierung ermittelt werden. Der in dieser Studie evaluierte linksventrikuläre, enddiastolische Druck (LVEDP) wurde invasiv bestimmt.

Die prognostisch ungünstigen Folgen von erhöhten enddiastolischen Füllungsdrücken des linken Ventrikels sind eine Prädisponierung für ventrikuläres Remodeling, gesteigerte Exzitation und eine neurohumorale Aktivierung. Vor allem nach großen MI besteht zudem häufig eine gleichzeitige systolische Dysfunktion ([57](#), [58](#)). Diese Folgen begründen das schlechtere Outcome nach MI für Patienten mit erhöhtem LVEDP ([59](#), [60](#)). Die genauen pathophysiologischen Mechanismen, die zu einer Erhöhung des enddiastolischen Füllungsdrucks führen, sind bisher nur unvollständig verstanden. Erklärungsmodelle für Faktoren abnormaler diastolischer Funktion nach MI beinhalten eine gestörte aktive Relaxation des Myokards und eine reduzierte Compliance, bzw. eine erhöhte Steifigkeit der linksventrikulären Kammerwand ([61](#)).

Pier et al. verfolgten im Rahmen der GISSI 3 Echo Substudie ein Kollektiv von 571 Patienten nach AMI über vier Jahre nach. Sie zeigten, dass echokardiographische Parameter einer gestörten linksventrikulären diastolischen Funktion eine schlechte Prognose hatten. Deutlichster adjustierter Prädiktor einer erhöhten Mortalität stellte eine verzögerte mitrale Dezelerationszeit > 130 ms, gemessen vor Entlassung, dar (HR: 2,96; 95 % CI: 1,55 – 5,21; p: 0,001) ([62](#)).

Planer et al. zeigten im Rahmen des HORIZONS-AMI trial an 2797 Patienten mit koronarinvasiv behandeltem AMI dass der periinterventionell gemessene LVEDP im zwei Jahres Follow-Up ein multivariat signifikanter Prädiktor einer erhöhten Mortalität war (HR: 1,20; 95 % CI: 1,02 – 1,42; p: 0,03). Das höchste Risiko zeigte das Kollektiv mit einem LVEDP  $\geq 24$  mmHg ([63](#)).

Kirtane et al. zeigten an einem Kollektiv aus 666 Patienten mit fibrinolytisch behandeltem AMI aus den TIMI trials (TIMI 14, 20, 23, 24), bei einem Cut-off Wert von 18 mmHg, dass der LVEDP ein unabhängiger Prädiktor der 30 Tages Mortalität war (Odds ratio: 4,4; p: 0,02) ([64](#)).

Die Erkenntnisse aus diesen Studien legten nahe den erhobenen **linksventrikulären enddiastolischen Druck** im Rahmen dieser Studie als einflussreichen Störfaktor zu definieren.

### 1.3.1.4 Der Wert des plasmatischen C reaktiven Proteins bei Aufnahme

Als Entzündungsmarker spiegelt ein erhöhter Wert des plasmatischen, C reaktiven Proteins (CRP) eine erhöhte Aktivität inflammatorischer Zellen wieder, wie sie im Verlauf einer aktiven KHK besteht ([65](#), [66](#)), womit es einen Marker der Plaqueinflammation darstellt. Andererseits korreliert der CRP-Wert im Falle eines STEMI, als Maß für die inflammatorische Antwort auf die Myokardnekrose, mit dem Ausmaß des myokardialen Schadens ([67](#)).



Zudem wurde gezeigt, dass erhöhte CRP-Werte unabhängige klinische Prädiktoren für die Ruptur arteriosklerotischer Koronarplaques darstellten, die als multiple Läsionen im gesamten Koronarbett auftraten. Dabei korrelierte der CRP-Wert direkt mit der Anzahl rupturierter Plaques (67). Des weiteren stellten Pasceri et al. und Torzewski et al. (68, 69) in Ihren Arbeiten dar, dass CRP nicht nur einen Marker der vaskulären Inflammation war, sondern auch eine mediative Schlüsselrolle in der Pathogenese der Plaqueruptur einnahm.

Stefanos et al. zeigten in einer prospektiven multizentrischen Studie zur Ergänzung des TIMI Risk-Scores an 1846 Patienten mit AMI, dass ein CRP-Wert bei Aufnahme  $\geq 5$  mg/l im Vergleich zu einem Wert  $< 5$  mg/l ein signifikanter Prädiktor einer erhöhten 30 Tages Mortalität war (HR: 2,6; 95 % CI: 1,6 – 4,4; p:  $< 0,001$ ) (70).

Ortolani et al. zeigten in einer retrospektiven Studie an 758 Patienten mit STEMI dass der metrische CRP-Wert bei Aufnahme ein signifikanter Prädiktor der Langzeitmortalität war (HR: 1,04; 95% CI: 1,01 – 1,07; p: 0,003) (71).

Übersichten über Studien, die ebenfalls zeigten, dass ein erhöhter CRP-Wert mit einer erhöhten Mortalität einhergeht, gaben Blake und Ridker (72) sowie De Servi et al. (66).

Die Erkenntnisse aus diesen Studien legten nahe den erhobenen **Wert des plasmatischen C reaktiven Proteins bei Aufnahme** im Rahmen dieser Studie als einflussreichen Störfaktor zu definieren.

#### 1.3.1.5 Der plasmatische Kreatininwert bei Aufnahme

Erhöhte plasmatische Kreatininwerte (Crea) bei Aufnahme sind als Retentionsparameter, Zeichen einer renalen Dysfunktion, wie sie im Rahmen des kardiorenalen Syndroms auftritt. Retrospektive Analysen haben gezeigt, dass das Ausmaß einer reduzierten Nierenfunktion sowohl mit dem Risiko einer chronischen Herzinsuffizienz, mit einer erhöhten Mortalität nach MI (73), als auch mit einer erhöhten Mortalität nach PCI korreliert (74).

Gründe dafür sind vor allem bei Betrachtung des Pathomechanismus des kardiorenalen Syndroms (75) bei häufig multimorbiden Patienten zu finden (76). Zudem steigt bei renaler Dysfunktion die Häufigkeit von generalisierten Gefäßentzündungen, im Sinne von vaskulär-oxidativem Stress welcher die Atherogenität von LDL-Lipoproteinen erhöht (77). Andererseits konnten Shlipak et al. zeigen, dass vor allem ältere Patienten mit renaler Dysfunktion seltener primär- und tertiärprophylaktisch mit ASS und Betablockern versorgt wurden, sowie sie seltener per Lyse oder Koronarintervention versorgt wurden (78).

Best et al. zeigten anhand der Kreatinin-Clearance als Parameters für eine renale Dysfunktion an einem Kollektiv der Mayo Clinic von 5327 Patienten nach PCI den prädiktiven Wert dieses Parameters. In einer multivariaten Analyse mit einer mittleren Follow-Up Zeit von 2,7 Jahren zeigten sie ein signifikant erhöhtes Risiko für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30, 50 und 70 ml/min gegenüber 90 ml/min. Auch Dialysepatienten zeigten ein deutlich erhöhtes Risiko (74).

Santopinto et al. zeigten in einer multizentrischen Studie an 11774 Patienten aus dem GRACE-Register, dass Patienten mit einer leichten (OR: 2,09; 95 % CI: 1,55 – 2,81; p: ) und einer schweren (OR: 3,71; 95 % CI: 2,57 – 5,37; p: ) renalen Dysfunktion im Vergleich zu normaler renalen Funktion ein multivariat signifikant erhöhtes Risiko hatten (79).

Die Erkenntnisse aus diesen Studien legten nahe den erhobenen **plasmatischen Kreatininwert bei Aufnahme** im Rahmen dieser Studie als einflussreichen Störfaktor zu definieren.

### 1.3.1.6 Ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie

Ventrikuläre Tachykardien (VTs) im Rahmen eines AMI können sowohl Folge der Myokardischämie, als auch von Reperusionsmaßnahmen sein (80) und treten bei bis zu zwanzig Prozent der Patienten auf (81).

Akute Ischämie des Myokards kann zu regionalen Repolarisationsstörungen mit erhöhter Exzitabilität kardiomyozytärer Membranen im Grenzbereich der Infarktzone führen (82). Eine mögliche konsekutive Herzinsuffizienz nach MI mit linksventrikulärer Dilatation kann dehnungsinduzierte Potentiale bedingen (83). Diese elektromechanischen Veränderungen begünstigen das Auftreten von VTs sowohl in der Akutphase des Infarkts (frühe Arrhythmien) als auch nach überlebtem Infarkt (späte Arrhythmien) (84).

VTs welche einerseits unter Lysetherapie, andererseits während PCI auftreten können, werden als induzierte Reperusionsarrhythmien bezeichnet. Zunächst wurden diese als nichtinvasive, elektrische Biomarker einer erfolgreichen epikardialen Reperfusion angesehen. Gegenwärtigere Studien maßen dem Auftreten von Reperusionsarrhythmien jedoch die Bedeutung von schlechterer zellulärer Antwort auf die Reperusionsmaßnahme bei (80).

Die prognostische Bedeutung von VTs, sowohl für den Erfolg der Reperfusion als auch für das Outcome der Patienten nach Infarkt, abhängig von deren Klassifizierung und dem Zusammenhang ihres Auftretens und der Reperusionsmaßnahme, sind Gegenstand aktueller Studien.

Newby et al. konnten während der Lyseära, als der Einsatz von Stents und Glykoprotein IIb/IIIa Rezeptorantagonisten noch nicht routinemäßig etabliert war, im Rahmen der GUSTO I Studie an 40 895 Patienten zeigen, dass sowohl frühe als auch späte VTs bei Patienten mit AMI mit einer reduzierten Überlebenswahrscheinlichkeit einhergingen (81).

Dieser Zusammenhang konnte auch für Patienten nach PCI im AMI dargestellt werden. Rajendra et al. bestätigten anhand von Daten der APEX AMI Studie (85) in einer multivariaten Analyse, nach Adjustierung für Alter, Komorbiditätsfaktoren und Parameter eines schlechteren Resultats der Koronarintervention, dass VTs, die vor oder nach Koronarintervention auftraten, unabhängige Prädiktoren einer erhöhten Mortalität waren (86).

Die Erkenntnisse aus diesen Studien legten nahe den erhobenen Parameter **Ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie** im Rahmen dieser Studie als einflussreichen Störfaktor zu definieren.

### 1.3.1.7 Der Status der koronaren Gefäßerkrankung

Patienten zeigen in 40-50 % der Fälle bei primärer PCI im AMI eine begleitende Arteriosklerose der (87, 88) Nicht-Infarkt Koronargefäße, wie Multizenterstudien und verschiedene Register zeigen konnten. Je nach Anzahl der betroffenen Koronargefäße unterscheidet man koronare Ein-, Zwei- und Dreifäßerkrankungen. In Studien wird häufig eine Dichotomisierung in koronare Ein- vs. Mehrgefäßerkrankung berücksichtigt.

Eine Ursachen welche zur schlechteren Prognose der Patienten beitragen könnte, ist bei koronarer Mehrgefäßerkrankung ein morbideres kardiovaskuläres Risikoprofil. Weiterführende Erklärungsansätze sind, trotz erfolgreicher epikardialer Reperfusion, im Rahmen einer disseminierten Arteriosklerose eine übermäßige Störung der myokardialen Mikrozirkulation, basierend auf kapillarer Verstopfung (89), endotheliale Dysfunktion (90) und vaskuläre Inflammation (91).

Die komparative Evaluation möglicher Therapieverfahren zur Verbesserung des Outcomes von Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung ist Gegenstand aktueller Studien (92-94).

Sorajja et al. konnten in einer univariaten Kaplan-Meier-Analyse zeigen, dass die Ein-Jahres-Mortalität für Patienten mit koronarer Zwei- und Dreifäßerkrankung signifikant gegenüber der einer koronaren Eingefäßerkrankung erhöht war. Auch nach Adjustierung für klinische und angiographische Confounder in einer Cox Regressionsanalyse war die koronare Mehrgefäßerkrankung nach einem Jahr ein unabhängiger Prädiktor im Vergleich zur koronaren Eingefäßerkrankung (HR: 2,60; 95 % CI: 1,27 – 5,31; p: 0,009) (87).

Moreno et al. zeigten an 800 Patienten nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA), dass die Multigegefäßerkrankung ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität war (95).

Die Erkenntnisse aus diesen Studien legten nahe den erhobenen Parameter des **Status der koronaren Gefäßerkrankung** im Rahmen dieser Studie als einflussreichen Störfaktor zu definieren.

### 1.3.1.8 Der EKG-Befund bei Aufnahme: STEMI oder NSTEMI

Seit der Konsensus Konferenz von Mitgliedern der ESC und des ACC wird das akute Koronarsyndrom anhand von Kriterien der Brustschmerzanamnese, der Blutspiegel kardialer Enzymmarker und der infarkttypischen EKG-Veränderungen in der Akutphase des Infarkts, speziell der Veränderungen der ST-Strecke, in die Klassen instabile AP, STEMI und NSTEMI eingeteilt. Die weiterführende Einteilung in Q-Wellen-Infarkt und nicht Q-Wellen-Infarkt bezieht sich auf EKG-Veränderungen in der postakuten Phase und spiegelt die pathomorphologischen Prozesse der Herzwand wieder (6).

Diese Diagnosekriterien und Einteilungen des AMI sowie die jeweiligen Therapiemaßnahmen sind nach dem Konsensus von 2000 weiterhin von den Organisationen der ACC/AHA, ESC und DGK in Form ihrer Leitlinien aktualisiert worden. Die geltenden Kriterien waren Grundlage für die Einteilung des Infarkttyps in dieser Studie (3, 96, 97).

Auffällig in Studien ist, dass die Verteilung der Infarkttypen STEMI und NSTEMI, trotz der eindeutigen Definition erheblich schwankt. Chan et al. zeigten 2009 eine Verteilung von 45 % STEMI-Patienten und 55 % NSTEMI-Patienten (98). Betrachtet man die anteilmäßige Verteilung von STEMI- und NSTEMI-Patienten im Opera Register aus dem Jahr 2007 zeigt sich ein Verhältnis von 70,6 % STEMI-Patienten und 29,2 % NSTEMI-Patienten (37). Bedeutend für die Verhältnismäßigkeit sind die Beachtung von unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien, wie z.B. Altersgrenzen und bekannte kardiale Vorerkrankungen, und der Zeitpunkt der Rekrutierung. In der Studie zu dieser Dissertationsarbeit war das Haupteinschlusskriterium die Indikation zur Herzkatheterintervention im AMI. Da diese Therapie Goldstandard der STEMI-Behandlung ist, für NSTEMIs aber zunächst eine Risikostratifikation mit eventuell alternativer Therapiekonsequenz, erfolgt, sind STEMIs in dieser Studie tendenziell häufiger vertreten.

Dementsprechend sind die in Studien eventuell unterschiedlich beschriebenen Prognosen bezüglich der Mortalität nach AMI, im Vergleich von Patienten mit STEMI und NSTEMI zu beurteilen.

Weiterhin stellen die pathophysiologischen Unterschiede beider Infarkttypen Erklärungsgrundlage für die unterschiedliche Prognose der Kollektive von STEMI- und NSTEMI-Patienten dar. STEMIs sind häufig größere Infarkte mit höherer Inzidenz von akuter, anhaltend vollständiger Koronarokklusion. NSTEMIs gehen meist mit einer ausgeprägteren Koronararteriosklerose einher, als Zeichen einer chronisch andauernden KHK. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit NSTEMI älter sind und ein ausgeprägteres kardiovaskuläres Morbiditätsprofil aufweisen (98).

Ein weiterer Unterschied zeigt sich in den unterschiedlichen, leitliniengetreuen Therapieempfehlungen beider Infarkttypen. NSTEMI-Patienten werden weniger häufig den Standardmaßnahmen aus moderner Akutinfarkttherapie zugeführt, wie PCI und GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten Gabe (99). Zudem erhalten NSTEMI-Patienten seltener eine leitlinienempfohlene medikamentöse Postinfarkttherapie (100).

Die genannten Unterschiede könnten die beobachteten zeitabhängigen Prognoseunterschiede in beiden Kollektiven erklären. Chan et al. zeigten eine erhöhte Frühmortalität (0 - 2 Monate nach Infarkt) der STEMI-Patienten (STEMI vs. NSTEMI: HR: 1,85; 95 % CI: 1,45 – 2,38), aber eine erhöhte Langzeitmortalität (2 Monate - 8 Jahre nach Infarkt) der NSTEMI-Patienten (STEMI vs. NSTEMI: HR: 0,68, 95 % CI: 0,59 – 0,83). Bezüglich der Gesamtmortalität zeigte sich ein multivariat signifikant geringeres Mortalitätsrisiko der STEMI-Patienten gegenüber den NSTEMI-Patienten (STEMI vs. NSTEMI: HR: 0,84; 95 % CI: 0,74 – 0,97) (98).

Terkelsen et al. zeigten an 654 Patienten mit AMI bezüglich des 1 Jahres Überlebens sowohl univariat (HR: 1,953; 95 % CI: 1,472 – 2,103) als auch multivariat (HR: 1,612; 95 % CI: 1,036 – 4,038) ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko von Patienten mit NSTEMI gegenüber Patienten mit STEMI (101).

Trotz der Kontroversen wurde der erhobene Parameter des **EKG-Befundes bei Aufnahme** im Rahmen dieser Studie als einflussreicher Störfaktor definiert.

#### 1.3.1.9 Die Killip Klassifikation

Die Killip Klassifikation wurde von Killip und Kimball in einer retrospektiven Auswertung von 250 Patienten zur Risikoabschätzung für das Versterben innerhalb von 30 Tagen nach AMI etabliert. Seither ist sie ein Standardkriterium zur Einteilung dieser Patienten, sowohl auf klinischer als auch auf wissenschaftlicher Ebene. Patienten in Klasse I zeigen, trotz Infarkt, keine Zeichen einer Herzinsuffizienz. In Klasse II treten feinblasige Rasselgeräusche der Lunge, ein 3. Herzton oder / und sichtbare Jugularvenenstauung auf. In Klasse III besteht ein voll ausgeprägtes Lungenödem. Patienten in Klasse IV befinden sich im kardiogenen Schock mit ausgeprägter Hypotonie und Zeichen der peripheren Vasokonstriktion (102).

In Studien werden diese Klassen häufig als Ein- bzw. Ausschlusskriterien verwendet. Vor allem Patienten in Klasse IV werden aus Studienkollektiven ausgeschlossen, bzw. das Ereignis des kardiogenen Schocks ist Teil eines kombinierten Endpunktes, wie beispielsweise im Rahmen der MACE (major adverse cardiac events) Kriterien (103).

Sowohl während der Lyse-Ära (104), als auch aktuell in der PCI-Ära (105), war und ist die Killip Klassifikation in Studien unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität bei Patienten AMI. Patienten einer höheren Killip Klasse zeigen im Vergleich zu den niedrigeren Klassen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Positiv korrelierend mit Multimorbidität der Patienten, stellt die Killip Klassifikation häufig einen berücksichtigten Confounder dar, anhand wessen potentielle Einflussgrößen in multivariaten Analysen adjustiert werden.

Dementsprechend wurde der erhobene Parameter der **Killip Klassifikation** im Rahmen dieser Studie als einflussreicher Störfaktor definiert

### 1.3.2 Prognostische Zielfaktoren der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt

#### 1.3.2.1 Die “Open Artery Hypothesis”

Ende der achtziger Jahre fand ein Paradigmenwechsel bezüglich der pathophysiologischen Erklärung und damit auch der therapeutischen Zielsetzung bei AMI statt. Nach gängiger Lehrmeinung stellte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) die wichtigste Determinante der Früh- und Langzeitmortalität nach AMI dar. Es herrschte die Annahme, dass der thrombotische Verschluss eines Koronargefäßes innerhalb eines Zeitfensters von  $\leq 6$  h zu einer unwiderruflichen, ischämiebedingten Myokardnekrose führte, das pathomorphologische Korrelat des MI. Das Ausmaß der Nekrose bestimmte den Grad der Einschränkung der linksventrikulären Funktion. Therapeutisches Hauptziel war es schnellst möglich noch vitales Myokard zu retten: “Time is Muscle!” (106).

Zweifel am diesem Grundverständnis traten auf als beobachtet wurde, dass auch Patienten von einer Thrombolyse profitierten, die spät initiiert wurde. Die 1986 von Stadius et al. veröffentlichten Ergebnisse des Western Washington Intracoronary Streptokinase in Myocardial Infarction Trial zeigten eine 30 Tages Mortalität von 11,2 % bei Patienten die nicht mehr lysiert wurden, hingegen nur 3,7 % bei spät lysierten Patienten. Eine entscheidende Beobachtung war zudem, dass beide Behandlungsgruppen identische LVEFs aufwiesen (107). Diese Ergebnisse konnte in der folgenden Zeit bestätigt werden. Die entscheidende, neue Erkenntnis schien darin liegen, dass die Reperfusion des Infarktgefäßes - ob früh oder spät etabliert – entscheidenden prognostischen Einfluss hatte. Braunwald formulierte 1989 zur Erweiterung des Paradigmas der erhaltenen linksventrikulären Funktion die “Open Artery Hypothesis”, welche besagte, dass ein offenes Infarktgefäß die Prognose verbesserte. Die Suche nach pathophysiologischen Erklärungen dieses prognostisch günstigen Effektes war im Folgenden Gegenstand intensiver Forschung. Es wurde gezeigt, dass ein offenes Infarktgefäß zu einem günstigen Einstrom inflammatorischer Zellen führte, welche bewirkten, dass sich anstelle einer remodelingbedingten, aneurysmatischen Myokarddilatation eine straffe Myokardnarbe bildete (108, 109). Weiterhin wurde gezeigt, dass ein offenes Infarktgefäß mit einer größeren elektrischen Stabilität und dementsprechend weniger häufig mit gefährlichen Tachyarrhythmien verbunden war. Diese traten vor allem im Bereich großer, dilatierter Myokardareale wie nach Remodeling auf (109, 110).

Die klinischen Forderungen, die aus der “Open Artery Hypothesis” heraus gestellt wurden lauteten, die myokardiale Reperfusion so schnell wie möglich nach Infarkt durch Wiedereröffnung des Infarktgefäßes zu reetablieren und, einmal etabliert, die Durchgängigkeit auch nach der initialen Thrombolyse zu erhalten (109). Diese Ansätze waren prägend für die diagnostischen und therapeutischen Fortschritte zur Reduktion der Mortalität nach AMI. Auf Basis dieser Erkenntnisse entwickelte sich die moderne, medikamentöse, invasive und elektrophysiologische Therapie des AMI. In gleichem Maße wurden ebenso neue Diagnostiken zur gezielten Therapieindikation und Prognosestellung etabliert.

#### 1.3.2.2 Die Parameter der TIMI Study Group

Die TIMI Study Group wurde 1983 vom National Heart, Lung and Blood Institute in Bethesda (USA) gegründet. Die Abkürzung TIMI steht für "Thrombolysis In Myocardial Infarction", was die Zielsetzung der Studiengruppe ausdrückt. Phase I der TIMI Studie verglich bei intrakoronarer Lyse die thrombolytische Potenz

von Gewebsplasminogenaktivator (t-PA) gegenüber Streptokinase. Es zeigte sich bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil eine fast doppelt so hoher Wirkeffekt von t-PA ([5](#), [111](#)).

Zur Qualifizierung und Quantifizierung dieser Therapieeffekte etablierte die TIMI Study Group Klassifikationen der epi- und myokardialen Perfusion, sowie Risikokalkulatoren für das Outcome nach AMI ([www.timi.org](http://www.timi.org)). Grundlage dieser Klassifikationen war das während der Koronarangiographie aufgezeichnete, radiologische Filmmaterial, in welchem definierte Parameter per Sicht bestimmt wurden. Die so etablierten, koronarangiographischen Parameter TIMI flow grade (TFG), TIMI frame count (TFC) und TIMI myocardial perfusion grade (TMPG) sind bis heute aktuell. Ihre Anwendung, vor allem ihre prognostische Relevanz, wurde vielfach im Spektrum der sich wandelnden Strategien zur Therapie des AMI evaluiert und diskutiert.

Die in dieser Dissertation sowohl thematisch als auch methodisch vordergründlich behandelten Klassifikationsparameter des epikardialen Blutflusses sind der TFG und der TFC, bestimmt im Rahmen einer perkutanen Koronarinterventionstherapie.

Der qualitative Parameter **TIMI flow grade** wird in vier Gruppen eingeteilt (0 - III), welche angiographisch die Qualität des koronararteriellen Blutflusses im Infarktgefäß in einem Spektrum von 0 - kein Fluss bis III - normaler Fluss klassifizieren.

Kein Fluss beschreibt einen vollständigen Verschluss des entsprechenden Koronargefäßes, und stellt auf epikardialer Ebene das pathomorphologische Korrelat des MI dar. Normaler Fluss beschreibt hingegen ein offenes Koronargefäß. Besteht ein Verschluss des Koronargefäßes dementsprechend nicht oder nicht mehr, ist auf epikardialer Ebene die Ursache des MI beseitigt ([4](#), [5](#), [111](#)).

In Studien der Lyse-Ära wurde der TFG zum einen als Parameter des initialen koronaren Blutflusses koronarangiographisch vor Applikation der Fibrinolytika, zum anderen als Parameter des koronaren Blutflusses nach Fibrinolyse bestimmt. Vor Fibrinolyse sprach man vom "baseline" – Wert, danach vom "Minuten" - Wert, beispielsweise vom "90 Minuten" - Wert für einen Zeitpunkt der erneuten Koronarangiographie 90 Minuten nach Fibrinolyse ([111](#)).

In Studien moderner Therapiestrategien, mittels PCI, wird der TFG üblicherweise vor und nach der Intervention bestimmt ([112](#)). In dieser Dissertationsarbeit werden entsprechend die Formulierungen "präinterventioneller TIMI flow grade" (TFG prä) und "postinterventioneller TIMI flow grade" (TFG post) verwendet.

Der quantitative Parameter **TIMI frame count** beschreibt den koronararteriellen Blutfluss im Infarktgefäß zusätzlich anhand eines Auszählverfahrens der aufgezeichneten Angiogramme. Der Count positiver Zahlen quantifiziert als indirektes Zeitmaß die notwendige Blutflussdauer um das Koronargefäß zu füllen. Der TFC wird überwiegend nach Lyse oder Intervention ermittelt und evaluiert. Er stellt ein objektiveres Maß des epikardialen Blutflusses dar als der TFG ([113](#)).

Genaue Definitionen zur Bestimmung der TIMI-Parameter nach den Leitlinien der TIMI Study Group folgen im Kapitel Material und Methoden.

Ziel der Herzkatheterisierung ist es somit zeitnah nach Infarkt einen möglichst normaler epikardialen Blutfluss nach den TIMI-Kriterien im Infarktgefäß zu etablieren.

Der pathophysiologische Zusammenhang zwischen Qualität und Quantität des epikardialen Blutflusses und der Mortalität nach MI ist gegeben durch das Ausmaß des ischämiebedingten Myokardschadens, gemäß der “Open Artery Hypothesis”.

Konkret konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass eine längere Verschlussdauer koronarer Gefäße größere Infarktareale zur Folge hatte (114). Je früher ein qualitativ und quantitativ normaler epikardialer Blutfluss nach Infarkt reetabliert werden konnte, desto kleiner war das Infarktareal. Eine vollständige Wiedereröffnung des Infarktgefäßes nach den TIMI-Kriterien, bei kurzer Ischämiezeit, optimierte die Chance der myokardialen Erholung. Somit bestand ein Zusammenhang zwischen der Größe des Infarktareals (115), als zeitabhängiges Ausmaß der Myokardnekrose (106) und den TIMI-Parametern. Damit war ebenfalls ein kausaler Zusammenhang zur verbleibenden linksventrikulären Pumpfunktion gegeben (116).

Darüber hinaus wurde eine verzögerte, qualitativ und quantitativ suboptimale Reperfusion, mit dem Auftreten älterer, organisierterer Thromben assoziiert, deren invasive Behandlung zu ausgeprägter distaler Koronarembolisation, und damit zu geringerer myokardialer Perfusion führen konnte (117).

### 1.3.2.3 Der präinterventionelle TIMI flow grade

Zeigt sich bei der Koronarangiographie im AMI präinterventionell ein noch, oder ein bereits wieder bestehender koronarer Blutfluss, kann allgemein von einer kürzeren Ischämiezeit ausgegangen werden, verglichen mit einem erst postinterventionell reetablierten koronaren Blutfluss. Das Phänomen eines bestehenden TFG im Infarktgefäß vor der Revaskularisationsmaßnahme, trotz anamnestisch, elektrokardiografisch und laborchemisch diagnostiziertem MI, kann auf eine Spontanreperfusion zurückgeführt werden.

Diese wurde einerseits auf die endogen ablaufende Fibrinolyse (118), andererseits auf den Ausprägungsgrad der Kollateralisierung des Infarktgefäßes, zurückgeführt (119). Bezogen auf die PCI als Revaskularisationsmaßnahme war ein präinterventionell bestehender TFG häufig auf eine präinterventionell durchgeführte, systemische Fibrinolyse zurückzuführen. Die Vorteile dieser Kombinationstherapie wurden unter der Bezeichnung “facilitated PCI” proklamiert und waren Gegenstand von Studien. Unter kontrollierten Bedingungen stellt dieses Kombinationsverfahren heute keine Standardtherapie dar, da bei der Abwägung der frühzeitigen erleichterten Koronarintervention vs. Blutungskomplikation kein Gesamtüberlebensvorteil ersichtlich war (120). Unter Notfallbedingungen, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind, wird heute eine Lysetherapie vor Koronarintervention empfohlen, mit dem Ziel die Ischämiezeit zu verkürzen. Die Koronarintervention wird dann als eine “Rescue-PCI” durchgeführt (121).

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich resümieren, dass ein präinterventionell bestehender TFG tendenziell ein prognostisch günstiger Faktor ist.

Ross et al. zeigten 1999 im Rahmen des PACT Trial an 606 Patienten, die im AMI vor Koronarintervention eine Lysetherapie mit rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator (rt-PA) erhielten. Patienten die initial einen TFG prä III zeigten, hatten eine durchschnittlich höhere LVEF und tendenziell niedrigere 30 Tages und 1 Jahres Mortalitätsraten, im Vergleich zu Patienten, die initial keinen TFG prä III zeigten (122).

Brodie et al. zeigten 2000 an 1490 Patienten, die im AMI zunächst lytisch dann koronarinvasiv behandelt wurden, dass die 30-Tages Mortalität signifikant niedriger war für Patienten mit TFG prä II/III im Vergleich zu Patienten mit TFG prä 0/I ( $p = 0,02$ ) (123).



Stone et al. zeigten 2001 an gepoolten Daten von vier PAMI Trials an 2507 Patienten die im AMI koronarinvasiv behandelt wurden, dass 16 % einen initialen TIMI III Fluss hatten, im Sinne einer präinterventionellen, spontanen Reperfusion. Im Vergleich zu Patienten mit initialem TFG < III zeigte sich eine signifikant höhere LVEF ( $p = 0,003$ ) und signifikant weniger häufig ein Herzversagen bei Aufnahme ( $p = 0,009$ ). Zudem zeigte sich eine signifikant niedrigerer Krankenhausmortalität und eine signifikant niedrigere 6 Monats Mortalität ( $p = 0,009$ ). In einer folgenden multivariaten Analyse der Mortalität nach MI, erwies sich der TFG prä III (vs. < III) als unabhängiger Prädiktor, trotz Adjustierung um den TFG post III. Daraus wurde geschlussfolgert, dass ein früher TIMI III Fluss das Überleben erhöht indem die myokardiale Erholung verbessert wird ([118](#)).

Die Erkenntnisse dieser Arbeiten veranlassten uns diesen Parameter des epikardialen Blutflusses systematisch in einem unizentrischen, modernen Kollektiv konsekutiver Patienten, welche im AMI unter universitären Bedingungen “state of the art” koronarinvasiv behandelt wurden, hinsichtlich seiner aktuellen prognostischen Relevanz zu reevaluieren.

#### 1.3.2.4 Der postinterventionelle TIMI flow grade

Der TFG post beurteilt auf epikardialer Ebene das Ergebnis der Reperusionsmaßnahme.

Ein reetablierter epikardialer Blutfluss im Infarktgefäß nach Intervention entspricht qualitativ einer erfolgreichen Reperusionsmaßnahme. Der koronararterielle Verschluss ist beseitigt, und damit das epikardiale Korrelat des MI. Ein nicht reetablierter epikardialer Blutfluss im Infarktgefäß nach Intervention entspricht qualitativ einer nicht erfolgreichen Reperusionsmaßnahme. Der koronararterielle Verschluss hält an, und damit das epikardiale Korrelat des MI.

Wichtiger Aspekt bei der Anwendung und Beurteilung des TFG post ist die Berücksichtigung des Bestimmungszeitpunktes relativ zur Reperusionsmaßnahme. Der TFG post wird zum einen direkt nach Beendigung der Reperfusion als Ergebnis der Maßnahme dokumentiert. Andererseits kommen auch Bestimmungszeitpunkte im Verlauf der Reperfusion, beispielsweise nach 90 Minuten ([124](#)) zur Anwendung. Um Vergleichbarkeit zu gewährleisten muss der Bestimmungszeitpunkt berücksichtigt werden. Der TFG post ist demnach ein zeitabhängiger Wert mit tendenzieller Abnahme der Flussqualität im Verlauf, als Ausdruck von restenosierenden Prozessen.

Weiterhin beachtet werden muss die spezielle Einteilung des Parameters in den jeweiligen Studien. Allen Einteilungen ist zwar gemein, dass der Parameter primär nach der Klassifikation der TIMI Study Group eingeteilt wurde, aus methodischen Gründen erfolgt sekundär jedoch häufig eine zusammenfassende Kategorisierung der einzelnen Flussgruppen. Dieser Aspekt muss bei vergleichenden Aussagen berücksichtigt werden. Es muss klar ersichtlich sein welche Flussgruppen untereinander verglichen werden. Aus modell-methodischen Gründen wurde und wird in multivariaten Analysen häufig eine dichotome Einteilung des Parameters bevorzugt, mit dem Ziel erfolgreiche Reperusionsmaßnahmen und nicht erfolgreichen zu vergleichen. Uneinigkeit herrschte dabei seit jeher über die Grenzsetzung im Spektrum des TFG post von 0 – kein Fluss bis III – normaler Fluss. Besonders die Zuordnung der Flussklasse II – partialer Fluss- zu einer erfolgreich bzw. nicht erfolgreichen Reperfusion ist nicht geklärt ([125-127](#)).

Trotz dieser Kontroversen wurde zu allen Therapie-Ären des AMI eine prognostische Relevanz bezüglich der Mortalität für den TFG post gezeigt.



Die Klassifikationsstudie des TFG der TIMI Study Group beinhaltete zudem die ursprüngliche Definition einer erfolgreichen Reperfusion anhand der angiographischen Kriterien. 1987 verglichen Chesebro et al. im Rahmen der **TIMI I Studie** den Erfolg von intravenöser Lyse mittels rtPA (Alteplase) und Streptokinase hinsichtlich der postlytischen Infarktgefäßöffnenheit an 290 Patienten im AMI (5). Bereits in den Jahren zuvor wurden Studien durchgeführt, welche die Flussqualität vor und nach Lyse verglichen, ohne jedoch auf ein objektives Maß zurückgreifen zu können (128, 129).

Innovativ an der TIMI Studie war dementsprechend die Vordefinition angiographischer Kriterien zur einheitlichen Klassifizierung des Blutflusses, die TIMI flow grade Klassifikation. Beurteilt wurde der koronare Blutfluss vor der Lyse und 90 Minuten nach der Lyse. Der primäre Endpunkt einer erfolgreichen Reperfusion wurde definiert als ein 90 Minuten Wert von TFG II oder III, ausgehend von einem Baseline Wert von TFG 0 und I. TFG 0 und I nach 90 Minuten waren dementsprechend Ergebnisse einer nicht erfolgreichen Reperfusion. Patienten die rt-PA erhielten zeigten in 62 % eine erfolgreiche Reperfusion, hingegen nur 31 % der Patienten die Streptokinase erhielten. Obwohl aufgrund der relativ geringen Patientenzahl keine direkten Analysen zwischen dem TFG und der Mortalität durchgeführt wurden, zeigten sich indirekte prognostische Vorteile bei erfolgreicher Reperfusion. Bezüglich sekundärer Endpunkte wie Reokklusion bei Entlassung, 21 Tages Mortalität, kardiogenem Schock und Herzstillstand zeigten Patienten mit der tendenziell erfolgreicherer Reperfusion nach rt-PA Vorteile (5, 111). Mit dem eigentlichen Ziel zwei Behandlungsstrategien zu vergleichen, etablierte die TIMI Study Group ein neues Diagnose- und Prognoseinstrument welches das Streben nach der optimalen Reperfusion grundlegend mitbeeinflusste.

Die Ergebnisse der **TIMI II A Studie** wurden ebenfalls im Jahr 1988 von Braunwald et al. publiziert. Als Substudie der TIMI II Studie wurde an 389 Patienten die unterschiedliche Wirksamkeit von sofortiger gegenüber verzögerter PTCA in Kombination mit einer rt-PA-Lysetherapie hinsichtlich der LVEF (primärer Endpunkt) und Reinfarkt und Tod nach 21 Tagen (sekundäre Endpunkte) evaluiert. Ebenfalls beurteilt wurde der Reperfusionserfolg nach den TIMI Kriterien. Erfolgreich galt eine Reperfusion bei TFG II oder III im Angiogramm nach der jeweiligen Intervention. Die beiden Patientenkollektive unterschieden sich weder hinsichtlich des primären und des sekundären Endpunktes, noch bezüglich der Erfolgsraten im initialen Angiogramm signifikant voneinander (75 % vs. 83 % TFG II/III post; p: 0,07). Demnach waren die Ergebnisse von Mortalität und Reperfusionserfolg konsistent (130).

Topol et al. berichteten 1988 ein Jahr später die Ergebnisse einer Metaanalyse der **TAMI Studien 1-3** (131-135) zum Vergleich verschiedener lytischer und koronarinvasiver Kombinationstherapien mit intravenösem rt-PA an 708 Patienten im AMI. Zur Evaluation der Krankenhausmortalität wurde ebenfalls der TFG 90 Minuten nach der Reperfuptionsmaßnahme erhoben. In einer multivariaten Analyse erwies sich ein TFG III neben der Anzahl erkrankter Herzkranzgefäße, der LVEF und dem Alter als ein multivariat signifikanter Prädiktor der Krankenhausmortalität war. Der TFG II war nicht mit einer verbesserten Überlebensrate verbunden (124). Dementsprechend galt im Unterschied zur Definition der TIMI Study Group nur ein TFG III als Kriterium einer erfolgreichen Reperfusion.

Studien der Folgezeit zum Vergleich verschiedener Reperfuptionsstrategien griffen zur Beurteilung des Reperfusionsergebnisses die Klassifikationskriterien der TIMI Study Group auf. TFG II und III stellten ein erfolgreiches, TFG 0 und I ein nicht erfolgreiches, angiographisches Reperfusionsergebnis dar (136, 137).

1993 publizierten Grines et al. die **PAMI Study**, die erste randomisierte Vergleichsstudie von direkter PTCA vs. Fibrinolyse mittels t-PA bei 395 Patienten mit AMI. Sie zeigten bei 97 % der invasiv behandelten Patienten eine erfolgreiche Reperfusion mit einem TFG II oder III. In der invasiven Behandlungsgruppe trat der kombinierte Endpunkt aus Reinfarkt und Tod in der Hospitalphase (p: 0,02) und nach sechs Monaten (p: 0,08) signifikant seltener ein. Zudem war die Rate an Blutungskomplikationen in der PTCA-Gruppe deutlich erniedrigt (p: 0,05). Hinsichtlich der LVEF, gemessen nach Reperfusion, unterschieden sich beide Behandlungskollektive nicht ([138](#)). Stadium resumierte 1993 die Erkenntnisse aus der **TEAM-2** und **TEAM-3 Studie** unter der zeitkritischen Hypothese, dass nicht TFG II und III eine erfolgreiche Reperfusion darstellten sondern nur TFG III ([126](#)).

Die 1992 publizierte **TEAM-2 Studie** (Karagounis et al.) stellte direkt die Frage: “Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) grade II represent a mostly patent or a mostly occluded artery?” In der Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von Anistreplase und Streptokinase an 359 Patienten im AMI, wurde gezeigt, dass ein TFG III (gemessen nach 90 bis 240 Minuten) mit signifikant besseren Werten postinterventioneller Infarktmarker (Serummarker, EKG-Charakteristika) sowie einem signifikant besserem Outcome verbunden war im Vergleich zu den Flussgruppen TFG 0 - II. Ein TFG II unterschied sich nicht signifikant hinsichtlich postinterventioneller Infarktmarker und des Outcome im Vergleich zu den Flussgruppen 0 - I ([125](#)).

Diese Erkenntnisse konnten 1993 im Rahmen der **TEAM-3 Studie**, einer Vergleichsstudie zur Wirksamkeit von Anistreplase und Alteplase, von Anderson et al. an 298 Patienten im AMI bestätigt werden. Hier zeigten Patienten mit einem TFG III im Vergleich zu 0 - II (gemessen einen Tag nach Intervention) signifikant bessere Level der Infarktmarker und einen niedrigeren Morbiditätsindex. Daraus wurde geschlussfolgert, dass sich Patienten mit TFG III signifikant von den Flussgruppen 0, I und II unterschieden, und dass TFG III allein einen signifikant besseren Prädiktor des Outcomes darstellte ([127](#)).

In der Zusammenschau der Erkenntnisse aus der TEAM 2 und 3 Studie, des Western Washington Randomized Trial of Intracoronary Streptokinase ([139](#)) und der TAMI 1-3 Studien (s.o.), forderte Stadium, einen TFG II nicht länger als einen Reperfusionserfolg im AMI zu werten. In der Ära der “early open infarct artery” proklamierte er “TIMI Grade III Perfusion is the goal”. Aus seiner Aufforderung leitete er Implikationen für zukünftige Studien und Therapiestrategien ab. Da die berichteten Erfolgsraten vergangener Lysestudien, die zwischen 84 - 91 % lagen, auch TFG II als erfolgreich beinhaltenen, forderte er Reevaluationen bei einer mutmaßlichen Erfolgsreduktion auf 75 %. Da ein etablierter TFG II nun kein Endpunkt einer Reperusionsmaßnahme darstellen sollte, forderte er die Indikationsausweitung für diese Patienten zur Rescue-PTCA. Bezüglich der anhaltenden Diskussion um die optimale Reperusionsmaßnahme sah er letztendlich deutliche Vorteile einer invasiven Strategie im Vergleich zur Fibrinolyse, mit dem Ziel einen TIMI III Fluss zu etablieren ([126](#)).

Bestätigend zeigten Vogt et al. 1993 in einer Metanalyse aus vier Multizenter-Studien zur Thrombolyse an 907 Patienten im AMI, dass der TFG post (gemessen nach 90 Minuten) ein uni- und multivariat signifikanter Prädiktor der Kurzzeitmortalität war. Nur eine vollständige frühe Reperfusion (TFG III) im Vergleich zu unvollständiger Reperfusion (TFG II) oder verschlossenem Infarktgefäß (TFG 0 und I) war mit einer reduzierten Krankenhausmortalität verbunden und sollte als Behandlungserfolg einer Thrombolyse gewertet werden ([140](#)).

Die Ergebnisse der größten Studie zu dieser Zeit, in der die TIMI Fluss Parameter evaluiert wurden, wurden 1993 als die **GUSTO-I angiographic substudy** publiziert. 2341 Patienten wurden in vier Behandlungsgruppen zum Vergleich unterschiedlicher Therapieregime aus Streptokinase, t-PA und Heparin randomisiert.

Auswertungen der angiographischen Reperfusionqualität, der laevokardiographischen LVEF und der 30 Tages Mortalität wurden unabhängig vom Therapieregime im Gesamtkollektiv durchgeführt. Die Angiographien zur Bestimmung der TFGs und die Laevokardiographien zur Bestimmung der LVEF wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Reperfusion erfasst. In einem Kollektiv von 1210 Patienten wurden angiographische und laevokardiographische Flussbestimmungen zu zwei Messzeitpunkten, nach 90 min. und nach 5 – 7 Tagen durchgeführt.

Hinsichtlich der LVEF zeigte das Kollektiv mit TFG III deutlich bessere Werte als das Kollektiv mit TFG II, zu beiden Messzeitpunkten. Für den Vergleich von TFG II gegenüber TFG 0/I war der Unterschied deutlich geringer, ebenfalls zu beiden Messzeitpunkten.

Hinsichtlich der 30 Tages Mortalität zeigte das Kollektiv mit TFG III deutlich niedrigere Raten als das Kollektiv mit TFG II (4,4 % vs. 7,4 %, p: 0,08), bezogen auf den 90 Minuten Wert. Für den Vergleich von TFG III gegenüber TFG 0/I zeigte sich eine signifikant niedrigere 30 Tages Mortalitätsrate (4,4 % vs. 8,9 %, p: 0,009), bezogen auf den 90 Minuten Wert.

Die Ableitungen aus diesen Ergebnissen interpretierten einen Zusammenhang zwischen früher Reperfusion des Infarktgefäßes und einer dadurch besser erhaltenen LVEF mit einer resultierenden reduzierten Mortalität. Somit formulierte auch diese Studie als Ziel einer Reperfusionstherapie, ob invasiv oder fibrinolytisch, die frühzeitige komplette Reetablierung eines antegraden Blutflusses im Infarktgemäß, im Sinne eines TIMI III Flusses ([141](#), [142](#)).

Seit diesen Ergebnissen galt ein reetablierter TIMI III Fluss im Infarktgefäß als Goldstandard einer erfolgreichen Reperfusionstherapie ([143](#)).

Lenderink et al. konnten 1995 in einer Studie zur Kombinationstherapie von rt-PA und sofortiger PTCA an 923 Patienten im AMI diese Erkenntnisse auf die Betrachtung der Langzeitmortalität ausweiten. Der TFG post III (gemessen bei Entlassung) war ein multivariat signifikanter Prädiktor der Langzeitmortalität gegenüber TFG 0 – II ([144](#)).

Anderson et al. bestätigten 1996 in einer Metaanalyse fünf prospektiver Thrombolysiestudien an 3969 Patienten im AMI, dass der TFG post ein Prädiktor der Frühmortalität war. Nur eine frühe und vollständige Reperfusion (TFG III) war mit verbessertem Überleben und klinischem Outcome verbunden. Eine unvollständige Reperfusion (TFG II) resultierte in schlechterem Outcome, ähnlich dem eines verschlossenen Gefäßes (TFG 0/I) ([145](#)).

Auch in der Ära der interventionellen Therapie des AMI, bestätigten Studien die prognostische Relevanz des TFG post als Indikator der erfolgreichen Reperfusion, hinsichtlich der Früh- und Spätmortalität bei Patienten AMI.

De Luca et al. etablierten 2004 den ZWOLLE Risk Score zur Prädiktion der 30 Tages Mortalität für Patienten mit STEMI nach PCI. Als einer von sechs multivariaten Score-Parametern klassifizierte der TFG post III ein niedriges Risiko, TFG post II ein intermediäres Risiko und TFG post 0/I ein hohes Risiko ([146](#)).

Halkin et al. etablierten 2005 den CADILLAC Risk Score zur Prädiktion der 30 Tages Mortalität und der 1 Jahres Mortalität für Patienten mit AMI nach PCI. Als einer von sieben multivariaten Score-Parametern klassifizierte der TFG post 0 – II ein hohes Risiko ([147](#)).

Ndrepepa et al. zeigten 2008 in einer prospektiven Unizenter-Studie zur frühzeitigen PCI nach AMI an 10455 Patienten, dass der TFG post (gemessen direkt nach Intervention) unabhängiger Prädiktor sowohl für die 30 Tages als auch für die 1 Jahres Mortalität war. Eine Zunahme um einen Flussgrad reduzierte das 30 Tages Mortalitätsrisiko um das 0,59fache (95% CI: 0,49 – 0,71,  $p < 0,001$ ) und das 1 Jahres Mortalitätsrisiko um das 0,60fache (95 % CI: 0,52 – 0,70;  $p < 0,001$ ). In der univariaten –Kaplan-Meier-Analyse zeigte der TFG post II bezüglich des Mortalitätsrisikos eine intermediäre Stellung. Der TFG post 0/I zeigte im Vergleich zu TFG post II eine 1,66fach erhöhte 1 Jahres Mortalität (95 % CI: 1,57 – 1,76,  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zum TFG post III zeigte der TFG post II ein 2,51fach erhöhtes 1 Jahres Mortalitätsrisiko (95 % CI: 2,06 – 3,06;  $p < 0,001$ ) ([148](#)).

Die kontroversen Erkenntnisse dargestellter Arbeiten veranlassten uns diesen Parameter des epikardialen Blutflusses systematisch in einem unizentrischen, modernen Kollektiv konsekutiver Patienten, welche im AMI unter universitären Bedingungen “state of the art” koronarinvasiv behandelt wurden, hinsichtlich seiner aktuellen prognostischen Relevanz zu reevaluieren.

### 1.3.2.5 Der Verlauf des TIMI flow grade

Der Verlaufparameter des TFG stellt in dieser Studie die Entwicklung von prä- zu postinterventionellem, koronarem Blutfluss unter invasiver Reperfusionstherapie dar. Relevanter Aspekt ist dabei eine Verbesserung der Flussklasse. Dementsprechend wurden zwei Kollektive definiert. Dem Kollektiv mit Verbesserung wurden die Fälle zugeordnet, in denen die Reperfusion eine Steigerung der Flussklasse bewirkte. Dem Kollektiv ohne Verbesserung wurden die Fälle zugeordnet, in denen keine Steigerung eintrat, d.h. die Flussklasse blieb unter der Reperfusion gleich oder verschlechterte sich. Eine gleich bleibende Flussklasse konnte abhängig von der Ausgangsflussklasse dementsprechend mit einem nicht zu verbessernden Fluss, oder aber mit einer frustrierten Rekanalisation assoziiert sein. Eine verschlechterte Flussklasse war mit einer Interventionskomplikation, beispielsweise mit einer koronararteriellen Dissektion assoziiert. Mutmaßlich profitierten die Patienten von der Reperusionsmaßnahme, die eine Flussverbesserung erfuhren, im Vergleich zu den Patienten bei denen sich der koronare Blutfluss trotz Reperfusion nicht verbesserte. Gezeigt werden sollte, dass Patienten mit Flussklassenverbesserung eine reduzierte Langzeitmortalität haben würden. Auf pathophysiologischer Ebene ist eine Verbesserung der epikardialen Flusssituation mit einer Verbesserung der myokardialen Durchblutungssituation assoziiert, sodass das Ausmaß der Myokardnekrose in einem gewissen Zeitfenster reduziert werden kann.

Auch bei der Beurteilung dieses Parameters der epikardialen Reperfusion sind zu beachten die Messzeitpunkte der koronaren Flussgrade relativ zur Intervention. Da der TFG prä im Rahmen der Intervention direkt vor der Rekanalisation der Gefäßstenose / des Gefäßverschlusses bestimmt wurde und der TFG post direkt nach der Rekanalisation, ist der hier dargestellte Verlaufparameter Ausdruck der initialen Flussverbesserung.

Chesebro et al. beschrieben den Verlauf des koronaren Blutflusses schon im Rahmen der Definitionsstudie des TFG. Sie stellen den Baseline Wert, bestimmt vor der Lysetherapie, den 90 Minuten Wert nach Lysetherapie gegenüber. Zudem definierten sie eine erfolgreiche Reperfusion als eine Steigerung des Baseline Wertes 0 oder I zu einem 90 Minuten Wert von II oder III ([5](#)).

Gibson et al. analysierten an gepoolten Daten der TIMI Studien 4, 10A, 10 B und 14 zu 2195 Patienten Determinanten des koronaren Blutflusses. In einem Flussdiagramm stellten sie die Entwicklung des Baseline TFG, abhängig von PTCA und Stenting dar. Ausgehend von den Baseline-Flussgruppen wurden die erreichten

postinterventionellen Flussgruppen als prozentuale Anteile angegeben. Prognostische Analysen, basierend auf dieser Einteilung, wurden nicht durchgeführt.

Diese Einteilung war Vorlage für die Klassifikation des Verlaufsparameters des TFG in dieser Dissertationsarbeit ([149](#)).

Eine andere Art der Einteilung nahmen Stone et al. im Rahmen einer Substudie an gepoolten Daten der PAMI-1, PAMI-2, PAMI Stent Pilot, PAMI Stent Trial Studien. An gepoolten Daten von 2507 Patienten im AMI wurde die Auswirkung des präprozeduralen TFG auf die Mortalität analysiert. Die Entwicklung der Flussklassen wurde anhand von Histogrammen dargestellt. Prognostische Aussagen dieser Studie bezogen sich nur auf den präprozeduralen TFG, nicht auf dessen Entwicklung ([118](#)).

De Luca et al. zeigten an 1791 Patienten mit primärinvasiv behandeltem STEMI, dass prä- und postprozeduraler TFG signifikant miteinander assoziiert waren. Zudem stellten sie in einem Hochrisikokollektiv dar, dass sowohl der prä- als auch der postprozeduraler TFG multivariate Prädiktoren der Ein Jahres Mortalität waren ([150](#)).

Ndrepepa et al. stellten 2008 den Zusammenhang des Baseline TFG und des initialen, postprozeduralen TFG dar. Das dargestellte Flussdiagramm entspricht dem Einteilungsmodus des Verlaufsparameters dieser Dissertationsarbeit. Mortalitätsanalysen wurden für den prä- und postprozeduralen TFG durchgeführt, ohne jedoch den Verlauf zu beachten ([148](#)).

Die Erkenntnisse dieser Arbeiten veranlassten uns eine Klassifikation der Entwicklung des TFG unter der Intervention vorzunehmen. In der Literatur ist eine entsprechende Verlaufsklassifizierung des TFG bisher nicht hinsichtlich der Langzeitmortalität evaluiert worden. Wir evaluierten diesen definierten Parameter des epikardialen Blutflusses systematisch in einem unizentrischen, modernen Kollektiv konsekutiver Patienten, welche AMI unter universitären Bedingungen “state of the art” koronarinvasiv behandelt wurden, erstmals hinsichtlich seiner prognostischen Relevanz.

### **1.3.2.6 Der corrected TIMI frame count**

Auf die Kritikpunkte am Goldstandard der Evaluation der epikardialen Reperforationsqualität dem postprozeduralen TFG reagierend, etablierten Gibson et al. 1996 an angiographischen Daten der TIMI 4 Studie einen weiteren Parameter des epikardialen Blutflusses. Hauptkritikpunkt war, dass die Bestimmung der Flussqualität einer subjektiven Einschätzung des Untersuchers unterlag. Damit bestand die Möglichkeit sowohl einer Interobservervariabilität als auch einer Intraobservervariabilität, mit verzerrendem Einfluss auf die Kategorisierung des qualitativen TFG. Weiterhin wurde in Studien gezeigt, dass die Kategorien innerhalb des TFG hinsichtlich ihrer Flusseigenschaften und der Prognose nicht homogen zu sein schienen ([143](#)).

In Konsequenz dessen wurde der corrected TIMI frame count (cTFC) als ein quantitativer, kontinuierlicher Parameter der epikardialen Flussqualität nach erfolgreicher Reperforationstherapie etabliert. Methodisch lag der Bestimmung ein Auszählverfahren der Angiogramme zugrunde. Dabei wurde gezählt wie viele Einzelbilder (frames) aufgenommen wurden bis ein Koronargefäß vollständig mit Kontrastmittel gefüllt war. Bei bekannter Bildrate (frames/s) der Angiographiefilme, war der cTFC ein indirektes Maß der Füllungszeit. In Abwesenheit eines MI betrug der unkorrigierte frame count des Ramus interventricularis anterior (LAD), bei einer durchschnittlichen Länge von 14,7 cm,  $36,2 \pm 2,6$  frames, der frame count der 9,8 cm langen rechten Koronararterie (RCA)  $20,4 \pm 3,0$  frames und der frame count des 9,3 cm langen Ramuscircumflexus (LCX)  $22,2 \pm 4,1$  frames. Aufgrund der relativen Überlänge der LAD wurde der frame count der LAD um den anatomischen

Korrekturfaktor 1,7 reduziert, auf ein vergleichbares Maß zu RCA und LCX. Der korrigierte frame count der LAD betrug  $21,1 \pm 1,5$  frames. Gemittelt betrug der durchschnittliche cTFC einer normalen Koronararterie  $21,0 \pm 3,1$  frames (95 % CI:  $\geq 15 - \leq 27$  frames).

Der cTFC 90 min nach Fibrinolyse im Infarktgefäß zeigte eine unimodale, linksverschobene Verteilung, mit einem Gipfel bei 20 – 29 frames. Ein bimodales Spektrum, im Sinne einer TFG II vs. III Verteilung war nicht ersichtlich. In reperfundierten Infarktgefäßen (TFG II oder III) betrug der durchschnittliche cTFC  $39,2 \pm 20,0$  frames, getrennt für TFG II und III betrachtet durchschnittlich  $57,5 \pm 23,2$  frames bzw.  $30,2 \pm 9,3$  frames.

In den Analysen zeigte der cTFC eine Variabilität  $< 5$  frames und einen Variationskoeffizienten von 9,0% und war dementsprechend ein objektivierbares Maß der Reperforationsqualität als der TFG. Der cTFC war auch aus der Sicht objektiver, da die Bestimmung nicht relativ sondern absolut erfolgt. Die physiologische Flussgeschwindigkeit in der LCX ist schneller als in der LAD. Dies führt dazu, dass der TFG der LAD tendenziell langsamer (seltener TFG III), und der TFG der LCX tendenziell schneller (häufiger TFG III) bestimmt wird. Zur Beurteilung der RCA steht kein synchron perfundiertes Relativum zur Verfügung. Dementsprechend ist ein TFG III nur bedingt als Maß eines normalen Flusses anzusehen. Somit sollte der cTFC, als angiographischer Endpunkt in Studien eine reliablere Vergleichbarkeit von Ergebnissen bieten ([113](#)).

French et al. zeigten 1998 an ersten klinischen Studien, dass ein cTFC  $\leq 27$  frames mit einer signifikant höheren LVEF assoziiert war als ein cTFC  $> 27$  frames ( $60 \pm 11$  % vs.  $56 \pm 12$  %; p: 0,04) ([151](#)). Aufgrund der größeren Objektivierbarkeit und der dargestellten Korrelation mit klinischen Endpunkten, fragten sich French et al., ob der cTFC ein besserer Prädiktor des Outcomes sein könnte als der TFG und dementsprechend der neue Goldstandard sein könnte ([152](#)).

Amos et al. zeigten, dass der cTFC mit weiteren Infarktdeterminanten wie Stenosegrad, Wandbewegungsindex und Kreatinkinaseblutspiegel korrelierte ([153](#)).

1999 evaluierten Gibson et al. in einer ersten großen, retrospektiven Studie an 1248 Patienten aus den TIMI 4, TIMI 10 A und TIMI 10 B Trials den Einfluss des cTFC, gemessen 90 Minuten nach Thrombolyse, auf die Krankenhaus- und 1 Monats Mortalität. Sie zeigten, dass ein Anstieg des cTFC um 10 frames multivariat signifikant mit einer erhöhten Krankenhausmortalität korrelierte (OR: 1,21; 95 % CI: 1,1 – 1,3), ebenso mit einer erhöhten 1 Monats Mortalität (OR: 1,15; p < 0,001). Zudem identifizierten sie innerhalb des TFG III Spektrums von  $< 40$  frames ein Kollektiv mit besonders schnellem Fluss von cTFC  $< 14$  frames, welches ein deutlich erniedrigtes Risiko zeigte. Diese Flussgruppe wurde als hyperämer Fluss bezeichnet ([154](#)).

Die ersten Ergebnisse von retrospektiven Langzeit-Mortalitätsanalysen bezüglich des cTFC wurden 2000 von French et al. berichtet. Sie zeigten an 882 Patienten, dass der cTFC und der postprozedurale TFG multivariat signifikante Prädiktoren der 5 Jahres-Mortalität waren (p: 0,02; p: 0,02), nicht aber der 10 Jahres Mortalität ([155](#)).

Darauf folgten Ergebnisse von Gibson et al. aus dem Jahr 2002. Sie zeigten in einer Substudie des TIMI 10 B Trial, dass eine Abnahme des cTFC um 10 frames (HR: 0,90; p: 0,01), ein TFG II/III (HR: 0,32; p < 0,001) und ein TMPG 2/3 (HR: 0,46; p: 0,02), jeweils gemessen 90 Minuten nach Lyse, mit einer multivariat signifikant reduzierten 2 Jahres Mortalität verbunden waren ([156](#)).



Die Erkenntnisse dieser Arbeiten veranlassten uns diesen Parameter des epikardialen Blutflusses systematisch in einem unizentrischen, modernen Kollektiv konsekutiver Patienten, welche im AMI unter universitären Bedingungen “state of the art” koronarinvasiv behandelt wurden, hinsichtlich seiner aktuellen prognostischen Relevanz zu reevaluieren.

### 1.3.2.7 Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Trotz Paradigmenwechsel hin zur Bedeutung des epikardialen Blutflusses wurde die LVEF nicht aus der pathophysiologischen Kausalkette negativer Faktoren bei MI verdrängt. Sie war und ist weiterhin eine entscheidende Determinante der Prognose nach AMI. Ohne an Einfluss zu verlieren “rutschte” sie in dieser Betrachtungsweise lediglich “um eine Rang nach hinten”: Ein dauerhaft verschlossenes Infarktgefäß führt nach myokardialem Remodeling zu einer Dilatation des Infarktareals, was wiederum eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion und elektrische Instabilität bedingt und damit das Risiko letaler Komplikationen erhöht. Haupttodesursachen, abhängig vom Ausmaß der LVEF-Reduktion, sind maligne, tachykarde Arrhythmien und akutes systolisches Herzversagen (55).

Als prozentualer Wert der Auswurfraction des linken Ventrikels stellt die LVEF das gebräuchlichste klinische Maß zur Beschreibung der systolischen Pumpfunktion dar.

In Studien variieren die Methoden zur Messung der LVEF, die Messzeitpunkte, die Relation bezüglich klinischer Zielereignisse sowie der Nachverfolgungszeitraum. Auch die Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenkollektive zeigen Unterschiede. Die analysierte LVEF ist häufig auf bestimmte NYHA-Klassen (157) oder auf ein definiertes Wertespektrum limitiert (158, 159). Zur Beurteilung von Vergleichbarkeit und Repräsentativität der Ergebnisse von Studien zur LVEF müssen diese Aspekte beachtet werden. Die Darstellung des Parameters in den Studien erfolgt meist ordinal kategorisiert oder in dichotomer Weise anhand eines Cut-off Wertes. Häufig verwendete Cut-off Werte sind der 45 % oder der 40 % Wert. Douglas et al. teilten im Rahmen der Framingham Heart Study ein Patientenkollektiv in eine Gruppe mit erhaltener LVEF > 45 % und eine Gruppe mit reduzierter LVEF ≤ 45 % ein (160).

Jeptha et al. empfahlen im Rahmen einer Studie der Digitalis Investigation Group zwar eine kontinuierliche oder ordinale Darstellung der LVEF im Modell und keine dichotome, sie zeigten aber, dass ab einer LVEF > 45 % keine weitere signifikante Mortalitätsreduktion bestand (161).

Adamopoulos et al. wählten bei einer Vergleichsstudie zur prognostischen Relevanz von mittlerem arteriellen Blutdruck und LVEF einen Cut-off Wert von 40 % (162).

Gegenstand dieser Dissertationsarbeit ist die LVEF, welche in einem Kollektiv konsekutiver Patienten im AMI zu Beginn der PCI laevokardiographisch gemessen wurde. Es wurden sowohl Patienten mit reduzierter als auch mit noch erhaltener LVEF eingeschlossen. Zur Einteilung wurde eine klinisch orientierte, ordinal-stetige Kategorisierung verwendet (siehe Kapitel 2.3.3.4).

Die prognostische Relevanz der LVEF, als Prädiktor der Mortalität nach MI, wurde sowohl während der Lyse-Ära als auch während der PCI-Ära gezeigt.

Burns et al. zeigten im Rahmen des CORE trials an 1137 Patienten nach Thrombolyse, dass ein Anstieg der LVEF die 6 Monats Mortalität signifikant reduzierte (OR: 0,926; 95 % CI: 0,884 – 0,970; p: 0,0011). In der multivariaten Analyse zeigten sich die univariat signifikanten Parameter Infarktgröße und endsystolischer Volumenindex neben der LVEF nicht mehr signifikant (163).

Shiga et al. zeigten an 4122 Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI aus dem HIJAMI-II Register, dass die LVEF ein Prädiktor des plötzlichen Herztodes war. Patienten mit einer LVEF  $\leq 30$  % hatten ein 3,85fach (95 % CI: 2,96 – 5,00;  $p < 0,001$ ) erhöhtes 5 Jahres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit einer LVEF  $> 40$  %. Patienten mit einer LVEF 30 - 40 % hatten ein 2,06fach (95 % CI: 1,66 – 2,57;  $p < 0,001$ ) erhöhtes Risiko (164).

Die Erkenntnisse dieser Arbeiten veranlassten uns diesen Parameter der linksventrikulären Pumpfunktion systematisch in einem unizentrischen, modernen Kollektiv konsekutiver Patienten, welche im AMI unter universitären Bedingungen “state of the art” koronarinvasiv behandelt wurden, hinsichtlich seiner aktuellen prognostischen Relevanz zu reevaluieren.

## 1.4 Grundlegende Ziele der Studie und Studiendesign

Als Studiendesign wurde eine unizentrische, retrospektive, nicht-interventionelle, observationale Prognosestudie gewählt.

Ziel dieser Studie war zunächst die Erstellung eines möglichst umfassenden Registers konsekutiv, mittels Herzkatheterisierung, behandelter Patienten. Berücksichtigt wurden dabei klinische Grunddaten, laevokardiographische Parameter, koronarangiographische Parameter und Parameter aus der Langzeitelektrokardiographie. Ein weiteres Studienziel lag in der Erhebung des Überlebensstatus aller eingeschlossenen Patienten im Rahmen eines Langzeit-Follow-Up.

Da alle Patienten unter der Diagnose des AMI im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein behandelt wurden, ist das Studiendesign-Kriterium „unizentrisch“ erfüllt. Vor allem dieser Aspekt der Studie ist bezüglich ihres wissenschaftlichen Beitrags vordergründlich zu beachten. Aufgrund des in diesem Settings zu erwartenden, hohen Maßes an Standardisierung bezüglich Diagnostik, Behandlung und Dokumentation, ist von einem ebenfalls hohen Maß an Datenhomogenität und statistischer Evidenz auszugehen. Ein weiterer Aspekt zur Sicherung der Qualität der erhobenen Daten lag im Speziellen auf der Auswertung der laevokardiographischen Parameter, der koronarangiographischen Parameter und der Parameter aus der Langzeitelektrokardiographie. Alle Auswertungen wurden von einem verblindeten Untersucher mit gleich bleibender Analyse-Hard- und Software ausgewertet, um reliable Daten zu erhalten. Diese Kriterien der Datenqualität sind nur in einem unizentrischen Studiendesign zu erfüllen.

Mit dem Ziel der Durchführung multivariater, prognostischer Zeit-Ereignis-Analysen im Gesamtkollektiv und in Subkollektiven war eine hohe Fallzahl Grundvoraussetzung für die Interpretierbarkeit von Risikowerten und Konfidenzintervallen (CI). Dementsprechend wurde unter Beachtung von Ein- und Ausschlusskriterien aus den im Herzkatheterlabor dokumentierten Falldaten eine umfassende Rekrutierung durchgeführt. Die Kriterien wurden so gewählt, dass Vorselektionen des Grundkollektivs möglichst vermieden wurden. Der Grunddatensatz sollte den Querschnitt durch das Patientengut mit AMI eines universitären Herzkatheterlabors annähernd repräsentieren und damit ein „Real-Life Patientenkollektiv“ darstellen.

Ein weiteres Ziel der Studie begründet sich auf der häufig gestellten statistisch-methodischen Kritik an multivariaten Prognosemodellen. Dementsprechend sollte anhand dieses „Real-Life Datensatzes“ eine



detaillierte Darstellung der Datenaufarbeitung, der Datenanalyse, der Modellentwicklung und der Ergebnisinterpretation gegeben werden.

Diese Studie ist als eine Basisstudie zu sehen. Das erstellte Datenregister und die multivariat analysierten Prädiktoren der Langzeitmortalität nach AMI sind Grundlage für weitere Analysen. In Substudien wurden bereits weiterführende Fragestellungen zur Risikoprädiktion im Spektrum der invasiven Reperfusionstherapie des AMI analysiert (siehe Kapitel 1.8). Auch nach Fertigstellung dieser Dissertationsarbeit werden weiterhin Studien durchgeführt, basierend auf den hier dargestellten Daten und Ergebnissen.

## 1.5 Spezielle Ziele der Studie und Hypothesen

Inhalt dieser Dissertationsarbeit ist die Erarbeitung eines multivariaten Prognosemodells der Langzeitmortalität nach AMI. Nach literaturgeleiteter Erfassung relevanter Prädiktoren und deren statistischer Deskription, sollen diese zunächst univariat auf ihre prognostische Relevanz hin analysiert werden. Im Folgenden werden die univariat signifikanten Prädiktoren zunächst auf ihre Modellzulässigkeit geprüft, um dann in einer multivariaten Signifikanzanalyse gegeneinander adjustiert zu werden. Zielfaktoren der multivariaten Analyse sind die koronarangiographischen und laevokardiographischen Parameter. Die Erfassung und die Analyse dieser Parameter standen im Vordergrund dieser Studie.

Die grundlegenden Fragestellungen lauten:

- Welche potentiellen Prädiktoren der Langzeitmortalität nach PCI im AMI können literaturgeleitet in ein Prognosemodell einbezogen werden?
- Zeigen diese potentiellen Prädiktoren eine univariate Signifikanz hinsichtlich der Langzeitmortalität?
- Welche der univariat signifikanten Prädiktoren zeigen nach multivariater Adjustierung weiterhin Signifikanz?

Die konkreten Fragestellungen, bzw. die daraus abgeleiteten Hypothesen beziehen sich auf die TIMI-Parameter sowie auf die LVEF:

- Der TFG prä ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach PCI im AMI!
- Der TFG post ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach PCI im AMI!
- Ist ein TFG post II als ein erfolgreiches oder als ein nicht erfolgreiches Reperfusionsergebnis zu bewerten?
- Lässt sich anhand der prä- zu postinterventionellen Verlaufsbeschreibung des TFG, mit Einteilung in ein Kollektiv mit Flussverbesserung und ein Kollektiv ohne Flussverbesserung, eine prognostische Aussage bezüglich der Langzeitmortalität treffen?
- Der cTFC ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach PCI im AMI.
- Die LVEF ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach PCI im AMI.

## 1.6 Subanalysen und Pilotstudien

Der im Rahmen dieser Langzeitstudie ermittelte Datensatz stellt die Grundlage für weitere Subanalysen dar. Pilotstudien mit kürzerer Follow-Up Zeit und weniger Prädiktoren wurden unternommen um relevante, potentielle Prädiktoren vorab zu analysieren und um Methodik und Validität des angestrebten, multivariaten Langzeit-Prognosemodells zu prüfen.

Im Folgenden ein Auszug aus Subanalysen und Pilotstudien welche Grundlagen dieser Dissertationsarbeit darstellen und auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt wurden. Die Angaben stellen jeweils Erstautorenschaften dar:

- “Multivariate Predictor Analysis for Adverse Outcome after PCI in Acute Myocardial Infarction: Results from a Long-Term Unicenter Follow-Up Study.” (Anhang 2, Abstract 1)  
Postervortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2010.  
Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology, Stockholm 2010.
- “Risk Stratification for Patients with Diabetes Mellitus after Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction.” (Anhang 3, Abstract 2)  
Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2010.
- „Prognostischer Wert des TIMI II-Flusses in der Ära der direkten PCI und GPIIb/IIIa Antagonisten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.“ (Anhang 4, Abstract 3)  
Postervortrag mit Nominierung für den **Hans-Jürgen-Bretschneider Posterpreis** auf der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Nürnberg 2010.
- “Prognostic Value of TIMI Flow Grade II in the Era of GPIIb/IIIa Antagonists in Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.” (Anhang 4, Abstract 3)  
Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology, Paris 2011.
- “Prognostic Value of the Corrected TIMI frame count in the Era of Direct PCI and GPIIb/IIIa Antagonists for Patients with Acute Myocardial Infarction.” (Anhang 5, Abstract 4)  
Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011.  
Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology, Paris 2011.
- “Prognostic Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Diabetes Status for Patients undergoing Direct PCI in Acute Myocardial Infarction” (Anhang 6, Abstract 5)

Vortrag mit Belegung des zweiten Platz des **Hans-Blömer Young Investigator Award** für klinische Kardiologie auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011.

Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011.

Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology, Paris 2011.

- “STEMI vs. NSTEMI: Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Prognosis for Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.” (Anhang 7, Abstract 6)

Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011.

## 1.7 Wissenschaftliche Einordnung der Studie unter chronologischer Betrachtung der Therapie des akuten Myokardinfarkts

Der 1989 durch die Formulierung der „Open Artery Hypothesis“ (siehe Kapitel 1.3.2.1) formulierte Paradigmenwechsel des pathophysiologischen Verständnisses des AMI führte zu grundlegenden Neuerungen der Therapiestrategien, der Behandlungsrichtlinien und des Managements bei Patienten mit AMI. Die erklärten Forderungen an eine erfolgreiche Behandlung Ende der 80 er Jahre waren eine möglichst frühzeitige, möglichst vollständige und möglichst anhaltende Wiedereröffnung des Infarktgefäßes zu erreichen.

Der bis dahin geltende Goldstandard der Therapie des AMI, die Reperfusion mittels intravenöser Fibrinolyse, wurde in der „Thrombolyse Ära“ etabliert. Das wissenschaftliche Fundament dazu wurde 1986 durch die GISSI 1 Studie (165) gelegt, die als erste randomisierte Lysestudie zeigte, dass Streptokinase die 21 Tages Mortalität gegenüber Placebo von 13 % auf 10,7 % reduzieren konnte. In den folgenden Jahren strebten Studien wie TIMI-II (1987) (166), ISIS-2 (1988) (167), GISSI-2 (1990) (168), ISIS-3 (1992) (169), GUSTO-1 (1993) (170), TIMI-4 (1994) (171) und RAPID-1 und -2 (1995,1996) (172, 173) nach der optimalen Wirkstoffkombination, und dem idealsten Applikationsalgorithmus verschiedener Fibrinolytika. Es zeigte sich, dass die intravenöse Thrombolyse die Forderung der Frühzeitigkeit erfüllte. Im notärztlichen Rahmen konnte die Lysetherapie bereits auf dem Weg zur Klinik begonnen werden (174). Die Forderungen der Vollständigkeit und der anhaltenden Offenheit konnten mittels Thrombolyse jedoch nur bedingt erfüllt werden, wie die GUSTO-1 Studie (1993) (170) und die FTT-Studie (1994) (175) zeigten. Zudem wurden im Verlauf der Studien weitere Nachteile der Lysetherapie offensichtlich. Aufgrund von Blutungskomplikationsraten mussten Kontraindikationen definiert werden, sodass bestimmte Patientensubgruppen einer Lysetherapie nicht zugeführt werden durften. Darüber hinaus zeigte die FTT-Studie, dass in Patientensubgruppen mit schwerer kardialer Vorerkrankung eine Lysetherapie nur bedingt Erfolg hatte.

Die in dieser Zeit bereits ergänzend durchgeführte PTCA erhielt durch die aufgedeckten Nachteile der Thrombolyse mehr und mehr Beachtung.

Nach der ersten erfolgreich am Menschen durchgeführten Ballondilatation eines stenosierte Koronargefäßes durch A. Grützig im Jahre 1977 (176), führten Arbeitsgruppen wie die um Hartzler et al. im Jahre 1983 die

Ballondilatation als primäre Therapie bei AMI in kleinen Patientenkollektiven durch. Es zeigte sich reproduzierbar, dass dieses mechanische Reperusionsverfahren die Erfolgskriterien der vollständigen und anhaltenden Wiedereröffnung des Koronargefäßes erfüllte. Jedoch konnte bei primärer PTCA das Kriterium der frühzeitigen Wiedereröffnung des Koronargefäßes nicht erfüllt werden. Die Zeit von Symptombeginn bis zur Reperfusion betrug noch bis zu 12 h (177). Häufig war nicht gewährleistet, dass der Patient vor Ablauf der unwiderruflichen Myokardnekrose, in einem Zeitfenster von < 6 h, in der Klinik eintraf.

Es schien daher plausibel die Vorteile der Lysetherapie, hinsichtlich der Frühzeitigkeit, und die Vorteile der Koronarangioplastie, hinsichtlich der Vollständigkeit und des Anhaltens, in einer kombinierten Reperfusionstherapie zu vereinigen, um die Behandlungserfolge zu optimieren. Topol et al. (178) und die TIMI II Studie (179) zeigten Mitte der 80 er Jahre unter dem Konzept der „Hybrid Therapie“ einen möglichen neuen Therapieansatz. In späterer Zeit rieten aber Studien wie FINESSE und ASSENT-4 von dem weiter entwickelten Konzept der „facilitated PCI“ als Standardtherapie ab, vor allem aufgrund der erhöhten Blutungskomplikationsrate (180, 181).

Demnach blieb trotz relativem Behandlungserfolg, bei angiographisch guten Ergebnissen, ein absoluter Therapieerfolg hinsichtlich einer reduzierten Mortalität der Koronarintervention zunächst aus.

Neue Erkenntnisse erbrachten 1983 und 1985 die Arbeiten Western Washington Intracoronary Streptokinase in Myocardial Infarction Studie die zeigten, dass auch Patienten von einer Lyse profitierten, die deutlich später als 6 h nach Infarktbeginn reperfundiert wurden (139, 182). Diese Erkenntnisse hinsichtlich eines prognostischen größeren Behandlungszeitfensters wurden auch auf die Indikation zur Koronarintervention übertragen.

Im Rahmen dieser erweiterten Indikationsstellung wurden Studien durchgeführt, welche den Therapieerfolg der Koronarintervention gegenüber der Fibrinolyse direkt verglichen. 1993 zeigte die PAMI Studie, als erste randomisierte Vergleichsstudie, signifikante Vorteile der primären Angioplastie, bezüglich Reperfusionserfolg, Frühmortalität und 6-Monats-Mortalität, gegenüber der Lyse mit Alteplase, bei niedrigerer Rate an Blutungskomplikationen (138). Die ebenfalls 1993 veröffentlichte Studie der Mayo Clinic konnte diese Vorteile nicht bestätigen (183). Die PAR Studie publizierte 1994 wiederum, dass die primäre Angioplastie mit einer hohen Reperusionsrate, niedriger Blutungskomplikationsrate, niedriger Reinfarktrate und niedriger Krankenhausmortalität assoziiert war (184). Die größte Vergleichsstudie dieser Zeit war 1997 die GUSTO IIb Studie. Sie zeigte eine 33 % Reduktion bezüglich Tod, Reinfarkt und Schlaganfall beim Vergleich der PTCA gegenüber der Lyse (185). Trotzdem weiterhin die Überlegenheit der invasiven Reperfusionstherapie gegenüber der medikamentösen Reperfusion nicht signifikant belegt war, wurde die prinzipielle Dominanz der PTCA eindeutig. Auch wurde ersichtlich, dass nicht die Technik an sich den Behandlungserfolg relativierte, sondern die Rahmenbedingungen unter welchen die invasiven Eingriffe durchgeführt wurden. Every et al. benannten 1996 zwei Faktoren, deren Umsetzung den Behandlungsrahmen und damit auch den Behandlungserfolg nachhaltig optimieren sollten. Unter der Formulierung „door-to-balloon-time“ resumierten sie, dass eine schnellst mögliche Durchführung der Koronarintervention von einem professionellem Team den Erfolg nachhaltig verbesserte (186).

Parallel zu dieser grundlegenden, wissenschaftlichen Diskussion wurden additive Therapiemaßnahmen zur frühzeitigen antiischämischen Behandlung, zur Thrombozytenaggregationshemmung, zur mechanischen Stabilisierung der ballonierten Koronarstenose und zur Sekundärprophylaxe etabliert (siehe Kapitel 1.1).

Durch die Verbesserungen der Prozesse des Patientenmanagements auf notärztlicher Ebene und in den Herzkatheterlaboren sowie durch die ergänzende Etablierung medikamentöser und mechanischer Therapiemaßnahmen konnten letztendlich die Forderungen an eine erfolgreiche Behandlung des AMI hinsichtlich einer frühzeitigen, möglichst vollständigen und möglichst anhaltenden Wiedereröffnung des Infarktgefäßes erfüllt werden. Anhand dieser abgestimmten Multimodalität der invasiven Reperfusionstherapie konnte der signifikante Mortalitätsvorteil gegenüber der Lysetherapie erreicht werden, und als neuer Goldstandard der modernen Ära der Therapie des AMI etabliert werden.

Das weitere wissenschaftliche Bestreben lag nun einerseits darin die multimodalen Behandlungsalgorithmen weiterzuentwickeln, zu ergänzen und zu optimieren. Andererseits war es Ziel den Therapieerfolg evaluierbar und prognostizierbar zu machen.

Zu diesem Zwecke wurden unter anderem die während der Thrombolyse-Ära etablierten Prognosedeterminanten an nach den neuen Standards behandelten Patientenkollektiven reevaluiert. Viele dieser bereits damals beschriebenen Determinanten der Mortalität nach AMI wie beispielsweise die LVEF zeigten auch in der PCI-Ära prognostische Signifikanz ([130](#), [185](#)).

Kontrovers diskutiert wurde jedoch die Bedeutung der epikardialen Flussparameter wie der TFG prä, der TFG post und der TFC, welche ebenfalls während der Lyse-Ära definiert wurden.

Schon damals stellten sich Fragen hinsichtlich der Abhängigkeit dieser Parameter von Faktoren wie dem konkreten Bestimmungszeitpunkt bezogen auf den Interventionszeitpunkt und der Zeitspanne von Symptombeginn bis zur Reperfusion. Speziellere Fragen bezogen sich auf die prognostische Bedeutung der unterschiedlichen Flusskategorien des Parameters, vereinfacht gefragt: „Was ist ein prognostisch günstiger koronarer Blutfluss, was ein ungünstiger?“

Diese Diskussion über die prognostische Relevanz der koronaren Flussparameter bleibt somit auch in der Ära der modernen Myokardinfarkttherapie erhalten. Konkret stellt sich beispielsweise nach wie vor die Frage für die / den Behandler/in während der Koronarintervention, bis zur Etablierung eines welchen Flussgrades die Maßnahmen fortgeführt werden sollten?

Als unizentrisch durchgeführte Langzeit-Prognosestudien an einem modernen Kollektiv konsekutiv behandelter Infarktpatienten, sollen die im Rahmen dieser Dissertationsarbeit durchgeführten Studie, weiterhin wissenschaftlichen Beitrag zur Reevaluation der epikardialen Reperusionsparametern leisten.

## 1.8 Einleitende Kapitelübersicht

Kapitel eins beschreibt einleitend die Absicht dieser Studie, ein multivariates Prognosemodell zur Mortalität von Patienten, die bei AMI in einem universitären Herzkatheterlabor behandelt wurden, zu erstellen.

Literaturgeleitet werden eine Übersicht etablierter Faktoren der Mortalität nach AMI und deren prädiktive Relevanz gegeben.

Darauf folgend werden die Studienziele und die Studienhypothesen dargestellt sowie deren wissenschaftliche Bedeutung hervorgehoben.

Abschließend aufgeführt sind Teilstudien, welche bereits auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt wurden. Entsprechende Abstracts finden sich im Anhang (Anhang 2 -7).

Kapitel zwei stellt die Methodik der Datenerhebung und der Datenanalyse dar. Vordergründlich beschrieben wird einerseits die Auswertung des laevokardiographischen und des koronarangiographischen Filmmaterials, mit Bestimmung der linksventrikulären, diastolischen und systolischen Füllungsparameter und der prä- und postinterventionellen, koronaren Flussparameter.

Andererseits wird dezidiert die Operationalisierung des multivariaten Prognosemodells, eine Cox Regressionsanalyse, beschrieben. Dem Modell liegen drei Hauptschritte zugrunde. Schritt eins, die deskriptive Statistik, beschreibt Bestimmung und Spezifikation des Modelldatensatzes sowie die inhaltlich-theoriegeleitete Modellspezifikation (Prädiktoranalyse). Schritt zwei, die Voranalysen, beinhaltet die formell-statistische Modellspezifikation (Prädiktordefinition). Schritt drei, die induktive Statistik, stellt die uni- und multivariaten Analyseverfahren des Cox Regressionsmodells dar.

Kapitel drei gibt die Ergebnisse der statistischen Analyse wieder. Zunächst wird eine Übersicht gegeben über die Spezifikation des Patientenkollektivs, vom Grundkollektiv hin zum Modellkollektiv. Eine Übersicht aller erhobenen Parameter im Grundkollektiv findet sich im Anhang (Anhang 8, Tabelle 2). Die zuvor definierten potentiellen Prädiktoren sind deskriptiv anhand von statistischen Kennwerten dargestellt. Weiter wird die Entwicklung des Modellkollektivs im zeitlichen Verlauf insbesondere bzgl. des Mortalitätsverlaufs gezeigt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Voranalysen aufgezeigt, unter besonderer Beachtung allgemeiner und spezieller Modellvoraussetzungen. Weiter werden die Auswertungen der uni- und multivariaten Analysen, in zwei getrennten Modellansätzen, gezeigt. Die Endresultate sind zwei „Best-Subset“ Cox Regressionsmodelle.

Ausführliche tabellarische Darstellungen der Ergebnisse der Voranalysen und der Endresultate finden sich im Anhang (Anhang 9 – 28).

Kapitel vier diskutiert zunächst die generelle Eignung der gewählten Methodik. Kritisch betrachtet werden vor allem die Spezifikation des Modellkollektivs und die Analyse der laevokardiographischen und koronarangiographischen Parameter. Im Rahmen der statistischen Diskussion werden Vor- und Nachteile der durchgeführten Analyseschritte beschrieben sowie die Begrenztheit hinsichtlich der Ergebnisinterpretation dargelegt. Unter Stellungnahme zu den gestellten Hypothesen werden die Ergebnisse der Cox Regressionsanalysen interpretiert und folgend mit der Literatur verglichen. Zusammenfassend wird dann eine Gesamtbewertung bezüglich des wissenschaftlichen Beitrags der Studie gegeben.

Kapitel fünf gibt eine Zusammenfassung über diese Studie.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Die Studienpopulation

Die Dissertationsarbeit fand im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Prognosestudie in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck statt.

Gegenstand der Studie waren 2309 Patienten, die zwischen Januar 2000 und Juni 2006, mit der Diagnose eines AMI mittels Herzkatheterintervention behandelt wurden.

#### Einschlusskriterien:

Die Diagnose des AMI wurde anhand der Aufnahmedokumentation der Indikationsstellung zur Herzkatheterisierung valdiert. Es mussten gemäß der geltenden nationalen und internationalen Leitlinien ([3](#), [15](#), [187](#), [188](#)) folgende Kriterien gegeben sein:

- infarkttypische Brustschmerzsymptomatik > 20 min Dauer
- infarkttypische EKG – Veränderungen im akuten / subakuten Stadium
  - STEMI:
    - ST-Streckenhebung von  $\geq 0,1$  mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen
    - ST-Streckenhebungen von  $\geq 0,2$  mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen
  - neu aufgetretener Linksschenkelblock
  - NSTEMI:
    - ST-Streckensenkung von  $\geq 0,1$  mV in zwei oder mehr Brustwandableitungen
- Erhöhung des infarkttypischen Enzymmarker Troponin T / I um mindestens eine Einheitsstufe über die 99. Perzentile der oberen Referenzgrenze
- Indikationsstellung zur Koronarintervention im Herzkatheterlabor

#### Ausschlusskriterien:

Bei Erfüllung der Einschlusskriterien gab es primär keine Ausschlusskriterien, da ein Grundkollektiv konsekutiver Myokardinfarktpatienten erstellt werden sollte.

Vom Grundkollektiv ausgehend galten für das Modellkollektiv dieser Studie folgende Ausschlusskriterien:

- nicht vorhandenes, postinterventionelles 24-Stunden-EKG
- nicht zu erhebender Follow-Up Status
- nicht vorhandenes koronarangiographisches Filmmaterial
- nicht auffindbares koronarangiographisches Filmmaterial
- unvollständiges koronarangiographisches Filmmaterial

Im Rahmen der formell statistischen Modellspezifikation wurden auf Ebenen der Allgemeinen Modellvoraussetzungen im Testverfahren der einflussreichen Werte zwei weitere Fälle aus dem Modellkollektiv eliminiert. Am Ende der Ausschlusskriterien stand das korrigierte Modellkollektiv.

## **2.2 Der Studienablauf**

Die Arbeitsgruppe dieser Studie bestand neben dem Doktorvater aus drei Doktoranden. Im ersten Arbeitsschritt wurde von den Doktoranden gemeinsam ein Grundpatientenkollektiv ermittelt und daraus eine Grunddatenbank erstellt.

Diese Grunddatenbank war Basis für drei eigenständige Dissertationsarbeiten der drei Doktoranden. Jeder Doktorand führte nach gemeinsamer Erstellung der Grunddatenbank weiterführende Datenerhebungen durch und ergänzte die Grunddatenbank um diesen Datensatz. Am Ende der gemeinsamen und individuellen Erhebungen stand eine Datenbank mit Grunddaten, spezielleren klinischen Daten, spezielleren koronarangiographischen Daten und spezielleren Langzeit-EKG Daten. Die Datenerhebungen und -analysen zu den spezielleren Datensätzen waren Inhalt der drei unterschiedlichen Dissertationsarbeiten.

Grundlage zur Ermittlung des Grundpatientenkollektivs waren die Herzkatheterbefunde von Januar 2000 bis Juni 2006 aus dem Archiv der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Lübeck. Patienten die obige Einschlusskriterien erfüllten wurden in das Grundkollektiv aufgenommen. Das Grundkollektiv bestand aus 2309 Patienten. Zu allen Patienten wurden klinische Grunddaten aus den Herzkatheterbefunden erhoben.

Zudem wurde für alle Patienten eine Nachverfolgung zur Ermittlung des postinterventionellen Überlebensstatus, speziell der postinterventionellen Überlebenszeit, durchgeführt. Klinische Grunddaten und Nachverfolgungsdaten bildeten die Grunddatenbank der Studie.

Inhalt dieser Dissertationsarbeit sind die Datenerhebungen und -analysen zum spezielleren Satz der koronarangiographischen Daten.

## **2.3 Methodik der Auswertung der Laevokardiogramme und der Angiogramme**

### **2.3.1 Die Herzkatheteruntersuchung**

Kern dieser Studie waren Parameter die während der Linksherzkatheterisierung aufgezeichnet wurden.

Eine Linksherzkatheterisierung kann rein diagnostisch als Koronarangiographie, sowie kombiniert diagnostisch-therapeutisch als PCI durchgeführt werden.

Prinzip der Untersuchung ist die röntgenologische Darstellung der Herzkranzgefäße und des linken Ventrikels mittels intraluminaler Kontrastmittelapplikation, die je nach Indikation in unterschiedlicher Technik durchgeführt werden kann. Das Röntgenbild stellt das Negativ des jeweiligen Lumens dar, in welches ein Gemisch aus Natriumchloridlösung und Kontrastmittel appliziert wurde. Ziel der Katheterisierung im Rahmen eines MI ist einerseits die Darstellung und die hämodynamische Beurteilung valvulärer, myokardialer und



perikardialer Prozesse, andererseits die Darstellung und Lokalisation morphologischer Veränderungen an den Herzkranzgefäßen, mit gegebenenfalls folgender Revaskularisierung.

Alternative Revaskularisierungsverfahren sind die operative Revaskularisierung mittels eines Aortocoronaren Venenbypasses (ACVB) und die konservativ-medikamentöse Lysetherapie.

Die KHK ist neben Herzklappenerkrankungen, Gefäßanomalien und elektrophysiologischen Voruntersuchungen die Hauptindikation für eine Herzkatheteruntersuchung. Die Indikationsstellung kann notfallmäßig und elektiv erfolgen.

Der Eingriff wird am nüchternen, wachen, eventuell sedierten Patienten, in Lokalanästhesie, unter sterilen Bedingungen vorgenommen. Über die gesamte Zeit wird ein Oberflächen-EKG abgeleitet. Im Rahmen der Intervention werden ASS, Heparin und ggf. Sedativa verabreicht.

Während der Untersuchung liegt der Patient in Rückenlage auf einem Röntgentisch. Die Position des Patienten kann durch horizontale Beweglichkeit des Tisches nach lateral bzw. cranial/caudal durch den Untersucher verändert werden. Zudem kann er die bogenförmig angeordnete Röntgenapparatur in der Transversalebene mit einem Bewegungsausmaß von 180° um den Patienten rotieren und zusätzlich um jeweils 45° nach kranial oder kaudal angulieren. So sind Darstellungen der Herzkranzgefäße und Herzhöhlen in unterschiedlichen Projektionen möglich. Bei der späteren Betrachtung des aufgezeichneten Bildmaterials wird die Transversalrotation in Grad RAO/LAO und die Angulation (Sagittalrotation) in Grad CRAN/CAUD angegeben.

Der arterielle Zugang wird, abhängig von den anatomischen Voraussetzungen des Patienten, bevorzugt über der Arteria femoralis, alternativ über die Arteria brachialis oder radialis gelegt. Hauptinstrumente der Untersuchung stellen röntgendichte Gefäßkatheter verschiedener Ausführungen (Judkins-, Amplatz-, Soneskatheter) und Größen (vier bis neun French) dar. Durch eine Schleuse am arteriellen Zugang können die Katheter mittels eines Führungsdrahtes über den arteriellen Blutweg retrograd zum Herzen vorgeführt werden.

Anhand verschieden geformter Enden der unterschiedlichen Katheter ist es zielgerichtet möglich einerseits die Ostien der Herzkranzgefäße, andererseits den linken Ventrikel durch die Aortenklappe hindurch zu sondieren und Kontrastmittel zu applizieren. Auch Bypässe und andere Gefäßabgänge, z.B. der Nierenarterien oder der Arteria thoracica interna können mittels Katheterisierung dargestellt werden.

Die Darstellung des linken Ventrikels (Laevokardiographie) erfolgt mittels eines sog. Pigtail-Katheters. Um eine möglichst vollständige Kontrastmittelverteilung im Ventrikel zu erreichen sollte sich der Katheter bei Applikation im apikalen Teil des Ventrikels befinden. Bei kontinuierlicher Kontrastmittelabgabe während der Pumpaktionen des Ventrikels wird mittels Röntgendurchleuchtung eine Filmsequenz von fünf bis zehn Pumpzyklen aufgezeichnet. Bereits bei Betrachtung dieser Sequenzen können qualitative Aussagen über die Pumpfunktion des linken Ventrikels getroffen werden, welche auf das Ausmaß und die Lokalisation eines eventuellen MI hindeuten können.

Zur Kontrastmitteldarstellung der Herzkranzarterien wird nach Intubation der Ostien die Katheterspitze in den Gefäßstamm eingeführt. Das applizierte Kontrastmittelgemisch breitet sich in antegrader Richtung intracoronar aus. Unter Röntgendurchleuchtung stellt sich dann das Lumen des jeweiligen Herzkranzgefäßes dar. Die Füllungs- und nachfolgende Leerungsphase des Gefäßes, bedingt durch den Abfluss des Kontrastmittels in das Myokard, wird in einer Filmsequenz aufgenommen. Zur genauen Beurteilung wird jedes Herzkranzgefäß in bestimmten Projektionen dargestellt, sodass pro Gefäß mehrere Filmsequenzen entstehen. Qualitative Aussagen

können in Bezug auf Gefäßstenosen, Gefäßverschlüsse, Anastomosen und Kollateralen, mit eventueller retrograder Gefäßfüllung getroffen werden. Semiquantitativ kann die Füllungs- bzw. Leerungsgeschwindigkeit des Herzkranzgefäßes mit Kontrastmittel beurteilt werden. Diese kann in späteren Auswertungen genauer quantifiziert werden. Mittels solcher Aufzeichnungen wird der intracoronare Blutfluss dargestellt, sodass Angaben über Lokalisation und Ausmaß eines MI sowie die Restdurchblutung des Myokards getroffen werden können. Diese Informationen sind Planungsgrundlage für eine eventuell folgende PCI.

Ist eine PCI indiziert, wird der Führungsdraht zur Eng-/Verschlussstelle vorgeführt, mit dem Ziel diese Stelle zu passieren. Über den Draht kann ein Ballonkatheter in der Eng-/Verschlussstelle platziert werden. Gelingt dies, kann der Ballon mit einem Gemisch aus Natriumchlorid und Kontrastmittel inflatiert und die Engstelle aufgedehnt werden. Um eine stabile Wiedereröffnung der Engstelle zu erreichen ist es gegebenenfalls notwendig die Aufdehnung zu wiederholen oder aber eine zusätzliche Gefäßstütze fest, mittels eines speziellen Ballonkatheters, in der Engstelle zu implantieren. Gefäßstützen, sog. Stents, sind kleine röhrenförmige Metallgitter verschiedenen Aufbaus und verschiedener Länge. Zusätzlich können über den Katheter Thrombocytenaggregationshemmer lokal appliziert und Thrombusmaterial aspiriert werden.

Während der gesamten Intervention kann das Gefäßlumen weiterhin mittels Kontrastmittelanwendung dargestellt werden. Zudem ist der Ballon mit röntgendichten Metallmarkern markiert, sodass eine ständige Lagekontrolle des Instrumentariums sowie eine fortlaufende Kontrolle der Interventionsmaßnahmen möglich sind.

Am Ende der Intervention werden Ballonkatheter und Führungsdraht aus dem Infarktgefäß entfernt und ein abschließendes Angiogramm aufgenommen, welches das Interventionsergebnis zeigt. Nach Zug der Schleuse wird die arterielle Punktionsstelle mit einem Druckverband für acht Stunden versorgt ([2](#), [189](#), [190](#)).

### **2.3.2 Medien und Software der Auswertung**

Alle Angiogramme und Laevokardiogramme wurden während der Herzkatheteruntersuchung mit einer Bildrate von 15 Bildern/Sekunde digital aufgezeichnet und auf MODs (magneto optical discs) gespeichert. Die Filme konnten vom Laborserver mit der Software ACOM.PC V4.0 (Siemens) für Microsoft WINDOWS™ aufgerufen und in Echtzeit szenenweise über die Programmooption ACOM.PC V4.0 Viewer abgespielt werden. Zur Auswertung der Laevokardiogramme wurde die Software QUANTCOR.LVA V5.0 (Siemens) verwendet, welche auf die Filmsequenzen zurückgriff, die über den ACOM.PC V4.0 Viewer abgespielt wurden. TFG und TFC wurden direkt in Filmsequenzen ausgewertet, die über den ACOM.PC V4.0 Viewer abgespielt wurden ([191](#)).

### **2.3.3 Die Bestimmung der laevokardiographischen Parameter**

Die Auswertung der Laevokardiogramme erfolgte mittels QUANTCOR.LVA V5.0 (Siemens). Pro Intervention gemessene Parameter waren enddiastolisches Volumen, endsystolisches Volumen, Schlagvolumen und LVEF. Um vergleichbare Werte zu erhalten wurde in Filmsequenzen gleicher Projektion von 30° RAO gemessen.

Der computerassistierten Errechnung der Parameter gingen eine Auswahl geeigneter Standbilder, Kalibrierung und manuelle Konturerfassung voraus.

### 2.3.3.1 Die Auswahl der Standbilder

In einer Filmsequenz wurde zur Bestimmung der laevokardiographischen Parameter eine Herzaktion ausgewählt, die eine möglichst vollständige enddiastolische Füllung und nachfolgende endsystolische Leerung des linken Ventrikels zeigte. Zur Bestimmung der Parameter anhand dieser Herzaktion wurden einerseits das Standbild, welches die maximale diastolische, andererseits jenes, welches die minimale systolische Ausdehnung des linken Ventrikels zeigte, ausgewählt. (Abb. 6, Abb. 7)



Abb. 7 Standbild der maximalen diastolischen Ausdehnung des linken Ventrikels

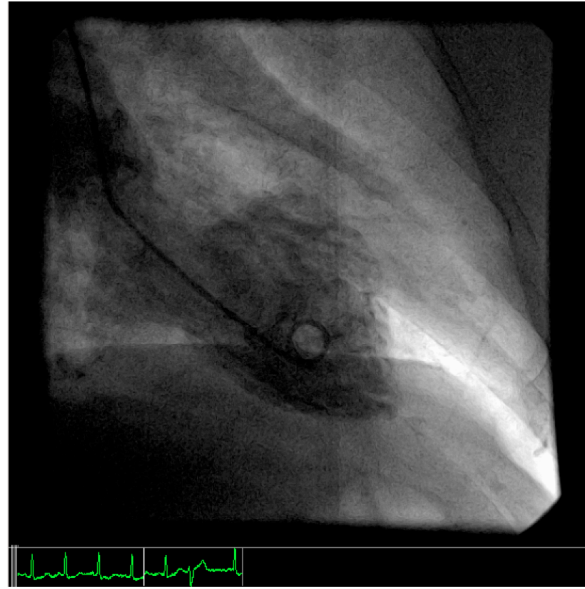


Abb. 6 Standbild der minimalen systolischen Ausdehnung des linken Ventrikels

Bei der Auswahl der Herzaktionen anhand welcher die Messungen erfolgten, galt es Extrasystolen zu beachten, denen eine kompensatorische Pause folgte.

Extrasystolen entstehen in diesem Falle durch intraventrikuläre Manipulation beim Einführen des Katheters. Postextrasystolische, kompensatorische Pausen führen zu einer gesteigerten diastolischen Ventrikelfüllung und, bedingt durch den Frank-Starling-Mechanismus, zu einer ebenfalls gesteigerten systolischen Ventrikelkontraktion mit erhöhter Auswurfraction. In diesen Fällen entsprechen enddiastolische und endsystolische Volumina nicht denen normaler Herzaktionen.

Herzaktionen denen eine kompensatorische Pause vorausging, wurden folglich aufgrund unverhältnismäßiger Volumenrelationen nicht berücksichtigt.

### 2.3.3.2 Die Kalibrierung

Bevor absolute Messungen möglich waren, musste vor der manuellen Konturerfassung eine Kalibrierung der Pixelgröße mittels Katheter-Kalibrierung erfolgen. Als Kalibrierungsobjekt diente die Spitze des Pigtail-Katheters die auf den Standbildern mit abgebildet wurde. Bei bekanntem Durchmesser der Katheterspitze, meist sechs French (s. o.), wurde in einem geraden Abschnitt der Katheterspitze eine ungefähre Mittellinie eingezeichnet (Abb. 8). Anfangs- und Endpunkt der Mittellinie wurden jeweils per Mausklick manuell markiert. Der Konturerkennungsalgorithmus ermittelte automatisch die Katheterränder (Abb. 9) und damit die Pixelgröße, welche der computerassistierten Flächenberechnung zugrunde lag.



Abb. 9 Kalibrierung: Einzeichnung der Mittellinie

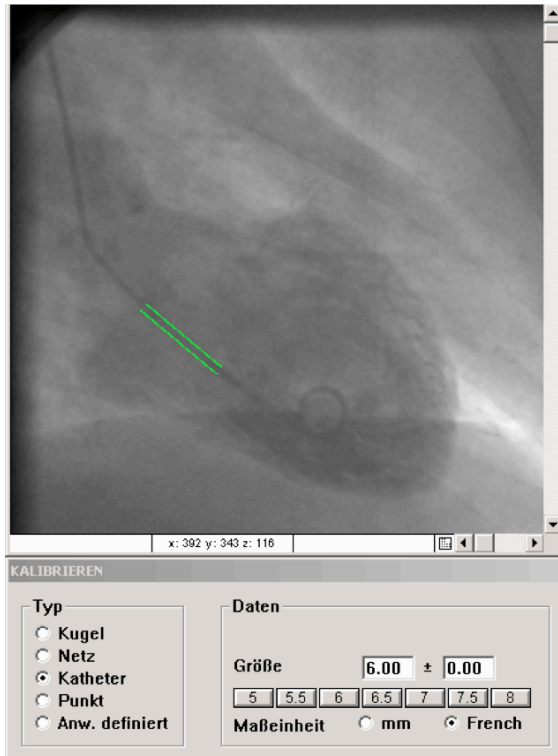


Abb. 8 Kalibrierung: Automatische Ermittlung der Katheterränder

### 2.3.3.3 Die manuelle Konturerfassung

Die Bestimmung der Flächen der maximalen diastolischen und minimalen systolischen Ausdehnung des linken Ventrikels wurde mittels manueller Konturerfassung durchgeführt. Im jeweiligen Bild begann die Flächenmarkierung am oberen Pol der Aortenklappe per Mausklick, dann wurde die Kontur bei gehaltener Maustaste im Uhrzeigersinn nachgezeichnet (Abb. 10). Die Markierung endete am unteren Pol der Aortenklappe per erneutem Mausklick. Nach Abschluss der manuellen Konturerfassung wurde die Begrenzung des Ventrikels einerseits durch die Klappenebene, welche als Linie oberen und unteren Aortenklappenpunkt verbindet, und andererseits durch die eingezeichnete Konturlinie dargestellt (Abb. 11).

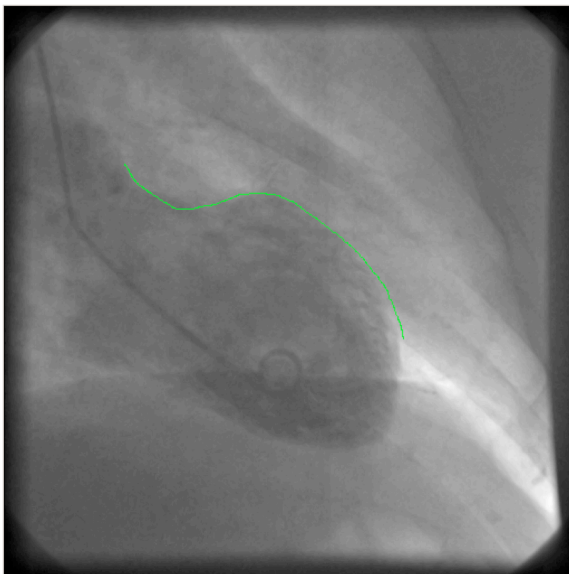


Abb. 10 Manuelle Konturerfassung: Einzeichnung der Konturlinie

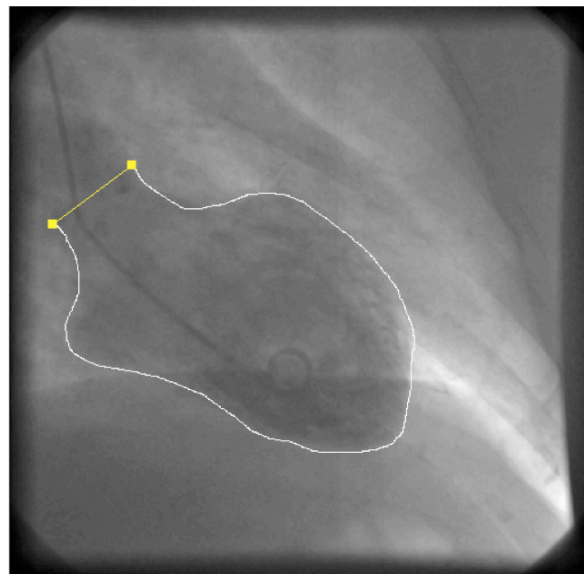


Abb. 11 Manuelle Konturerfassung: Vollständige Markierung der Konturlinie

### 2.3.3.4 Die computerassistierte Errechnung der laevokardiographischen Parameter

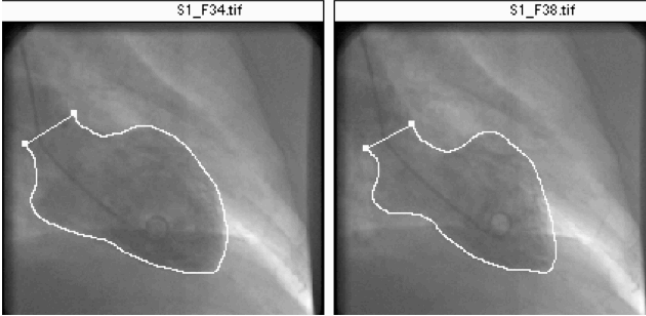
<b>Patient</b>	
Name	: M. Mustermann
ID	: XYZ.123
Geburtsdatum	: 01.01.1930
Größe	: 170 cm
Gewicht	: 100.00 kg
Geschlecht	: Weiblich
Alter	: 78 Jahre
BSA	: 2.11 m2
Herzfrequenz	:
<b>Angiographie</b>	
Arzt	: Dr. Mustermann
Institut	: Universitätsklinikum LÜ...
Datum	: 30- 1-2006
BV-Format	:
RAO/LAO	: -37.0 Grad
CRA/CAU	: 0.0 Grad
<b>Analyse</b>	
Katheter	: 6.00 French
Pixelgröße	: 0.2939 mm
Volumenmethode	: Fl.-Länge
EDV-Regression	: *0.783-3.759
ESV-Regression	: *0.783-3.759
Index-Methode	: BSA
Schlagvolumen : <b>43.7</b> ml	
Schlagvol.-Index : <b>20.8</b> ml/m2	
Herzzeitvolumen :	
Herzindex :	
<b>EF : 32.9 %</b>	
ED-Bild	: (B34)
ED-Volumen	: <b>133.0</b> ml
EDV-Index	: <b>63.2</b> ml/m2
ES-Bild	: (B38)
ES-Volumen	: <b>89.3</b> ml
ESV-Index	: <b>42.4</b> ml/m2
	

Abb. 12 Ausgabe der Messwerte

Prinzip der computerassistierten Messung ist die zweidimensionale Flächen-Längen-Methode (192), wobei mittels einer Kreissymmetrie von 180° Volumina approximiert werden können. Die Korrektur der approximierten Volumina erfolgt per Regressionsformel. Diese Verfahren wurde von Reiber et al. beschrieben (193).

Anhand dieser Methode wurden enddiastolisches und endsystolisches Volumen des linken Ventrikels über die Flächen der Standbilder bestimmt.

$$\text{Schlagvolumen (ml)} = \text{enddiastolisches Volumen (ml)} - \text{endsystolisches Volumen (ml)}$$

$$\text{Ejektionsfraktion (\%)} = \frac{\text{enddiastolisches Volumen (ml)} - \text{endsystolisches Volumen (ml)}}{\text{enddiastolisches Volumen (ml)}} * 100$$

Am Ende jeder Messung erfolgte die Ausgabe der Messwerte der laevokardiographischen Parameter. (Abb. 12) Die Einteilung der LVEF erfolgte anhand einer ordinal stetigen Skala, welche sich an klinischen Kriterien orientierte (Tabelle 1) (siehe Kapitel 1.3.2.7).

Tabelle 1 Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

LVEF	< 35 %	schwer reduziert
LVEF	35 – 54,9 %	mittelgradig reduziert
LVEF	55 – 64,9 %	leichtgradig reduziert
LVEF	≥ 65 %	normal

### 2.3.4 Die Bestimmung der koronarangiographischen Parameter

TFG, TFC und cTFC stellen qualitative bzw. quantitative Parameter des epikardialen Blutflusses dar. Sie wurden von der TIMI Study Group zur Beschreibung der Koronarperfusion etabliert (siehe Kapitel 1.3.2.3-6). Ausgewertet wurden die Parameter direkt in den über ACOM.PC V4.0 aufgerufenen Filmsequenzen. Dazu wurden Sequenzen ausgewählt, welche das Infarktgefäß in Standardprojektion in voller Länge zeigten. Die Bestimmung erfolgte ohne Unterstützung weiterer Software durch visuelle Einschätzung und Auszählung.

#### 2.3.4.1 Die Bestimmung des TIMI flow grade

Der qualitativen Einteilung der Koronarperfusion mittels TFG liegt eine Klassifikation der TIMI Study Group zugrunde (Tabelle 2).

Tabelle 2 Klassifikation der Koronarperfusion nach der TIMI Study Group  
(5)

<b>TIMI flow grade 0</b>	„no perfusion“	Verschluss mit fehlender Koronarperfusion distal der Verschlussstelle
<b>TIMI flow grade I</b>	„penetration without perfusion“	Kontrastmittel passiert die Engstelle, füllt aber das Koronarbett distal der Engstelle nicht aus
<b>TIMI flow grade II</b>	„partial perfusion“	Kontrastmittel füllt das Koronarbett vollständig aus, der Fluss distal der Engstelle ist aber verzögert
<b>TIMI flow grade III</b>	„complete perfusion“	Kontrastmittel füllt das Koronarbett mit normalem Fluss auch distal der Engstelle aus



Der TFG wurde jeweils vor und nach PCI in Filmsequenzen bestimmt welche das Interventionsgefäß in gleicher Projektion zeigten. Dazu wurden die Sequenzen in Echtzeit abgespielt und visuell ausgewertet.

Beispielhaft sind nachfolgend für den Ramus interventrikularis anterior der linken Herzkranzarterie (LAD) Standbilder aus den Filmsequenzen dargestellt. Das Gefäß zeigte einen vollständigen präinterventionellen Verschluss (TFG 0) mit einer folgenden vollständigen postinterventionellen Rekanalisation (TFG III). Die intervenierte Engstelle wurde mit dem Pfeilsymbol dargestellt (Abb. 13, Abb. 14).



Abb. 14 LAD mit präinterventionellem TIMI flow grade 0 (->: Engstelle vor Intervention)



Abb. 13 LAD mit postinterventionellem TIMI flow grade III (->: Engstelle nach Intervention)

#### 2.3.4.2 Die Bestimmung des Verlaufs des TIMI flow grade

Orientierend an Arbeiten von Gibson ([149](#)) und Akasaka ([194](#)) wurde der Verlauf des TFG evaluiert. Alle Fälle für die sowohl TFG prä als auch TFG post bestimmt werden konnten, wurden anhand des TFG prä in drei Gruppen eingeteilt: TFG prä 0/I, TFG prä II, TFG prä III. Jede dieser drei Gruppen wurde anschließend anhand des TFG post in weitere drei Untergruppen aufgeteilt: TFG post 0/I, TFG post II, TFG post III. Es ergaben sich somit neun Gruppen, welche den prä- zu postinterventionellen Gesamtverlauf des TFG darstellten.

Für spätere Analysen wurde eine weitere Einteilung vorgenommen. Anhand der neun Verlaufsgruppen wurden die Fälle nach dem Kriterium der Verbesserung des TFG klassifiziert. Verbesserung bedeutete, dass der TFG post höher war als der TFG prä. Gleich bleibender TFG bedeutete, dass prä- und postinterventioneller TFG identisch waren. Verschlechterung bedeutete, dass der TFG post niedriger war als der präinterventionelle. (Abb. 15)

Die Kategorien „Verbesserung des TFG“ und „keine Verbesserung des TFG“ (bestehend aus den Kategorien „gleich bleibender TFG“ und „Verschlechterung des TFG“) wurden als qualitativ dichotomer Parameter in die weiteren Analysen einbezogen.

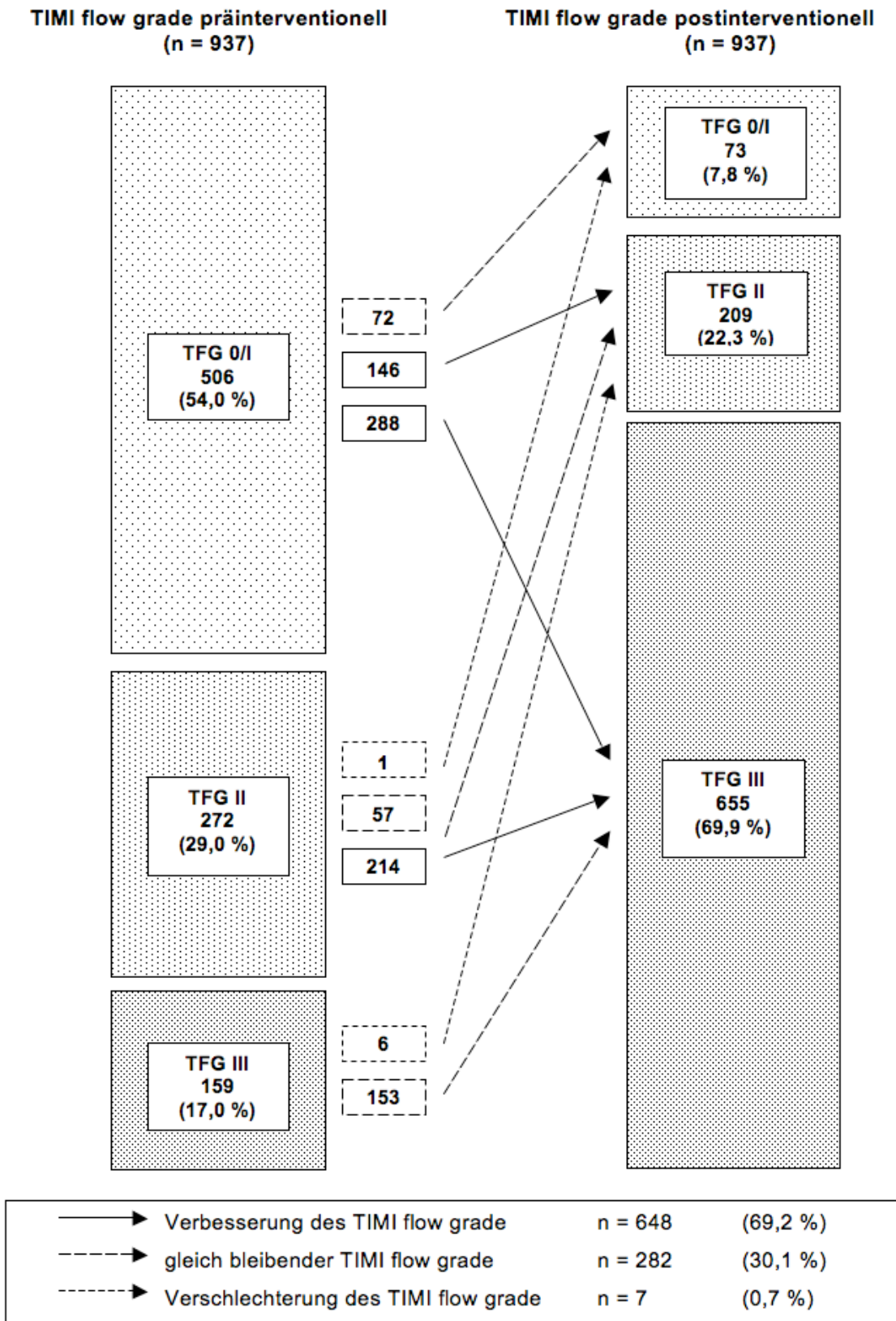


Abb. 15 Verlauf des TIMI flow grade



### 2.3.4.3 Die Bestimmung des TIMI frame count

Der TFC beschreibt die Koronarperfusion quantitativ und stellt somit einen objektivierbaren Parameter dar. Die Methodik wurde durch die TIMI Study Group standardisiert.

Alle Filmsequenzen der Angiogramme wurden pro Sekunde mit 15 Einzelbildern („frames“) aufgenommen. Einerseits konnte eine Sequenz in Echtzeit abgespielt werden (s. o.), andererseits war es möglich die Bilder einzeln in ihrer Folge abzuspielen. So konnte man auszählen wie viele Einzelbilder während der Füllung eines Koronargefäßes mit Kontrastmittel aufgenommen wurden.

Der TFC wird als Anzahl der Einzelbilder angegeben und beschreibt indirekt die Füllungszeit als Maß für die Koronarperfusion.

Um Vergleichbarkeit der frame counts zu anderen Studien zu gewährleisten, galt es die unterschiedlichen Bildraten zu beachten mit welcher die Angiogramme aufgenommen wurden. Der Definitionsstudie des TFC lag eine Bildrate von 30 frames/s zugrunde. Dementsprechend wurde bei einer Bildrate dieser Studie von 15 frames/s die Anzahl der ausgezählten frames mit dem Faktor zwei multipliziert um einen vergleichbaren count zu erhalten.

Um die Methode zu standardisieren und um die Ergebnisse reproduzierbar zu machen, wurden durch die TIMI Study Group Regeln festgesetzt, die jeweils den ersten und den letzten „frame“ einer Auszählung definieren (113).

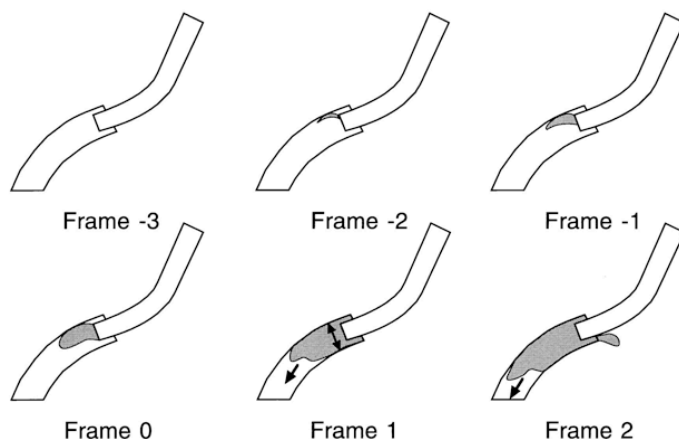


Abb. 16 Erster „frame“ der Auszählung

Definition des ersten „frame“, unabhängig vom Koronargefäß:

Die Zählung beginnt als frame 1 mit dem Bild, auf dem das Kontrastmittel das proximale Ende der Koronararterie vollständig ausfüllt, d.h. wenn Kontrastmittel beide Wandseiten der Arterie berührt. Zudem muss das Kontrastmittel in antegrader Richtung fließen. (Abb. 16)

Definition des letzten „frame“, abhängig vom Koronargefäß:

Das letzte Bild einer Auszählung wird durch eine für jede der drei Koronararterien definierte, anatomische Leitstruktur bestimmt. Erreicht das Kontrastmittel diese Leitstruktur ist die Zählung beendet (4).

Die Leitstrukturen der einzelnen Koronararterien sind:

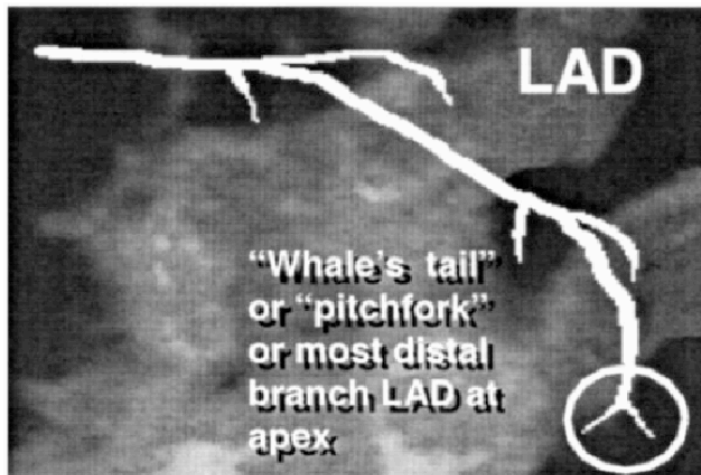


Abb. 17 Anatomische Leitstruktur der LAD

#### LAD:

Der „whale's tail“, oder die „pitchfork“ ist die am weitesten distal gelegene Aufzweigung des Gefäßes. Sie liegt meist nahe dem Apex cordis. (Abb. 17)

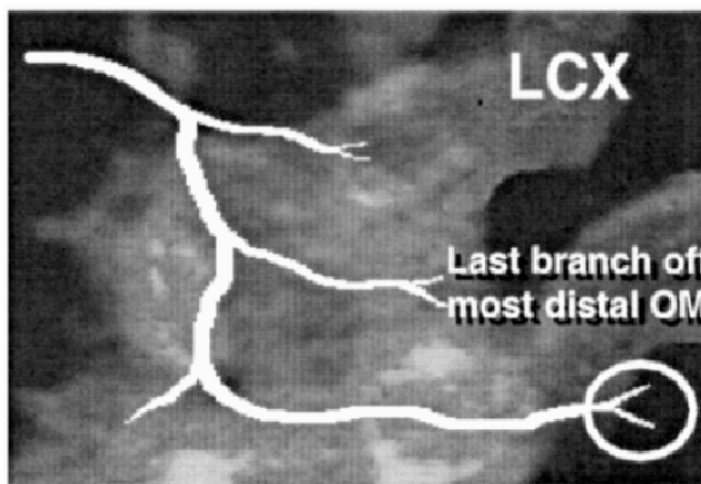


Abb. 18 Anatomische Leitstruktur der LCX

#### LCX:

Die am weitesten distal gelegene Aufzweigung des längsten Marginalastes, welcher distal der Stenose liegt. Sind zwei Äste gleich lang, wird der distaler gelegene von beiden zur Auszählung verwendet. (Abb. 18)

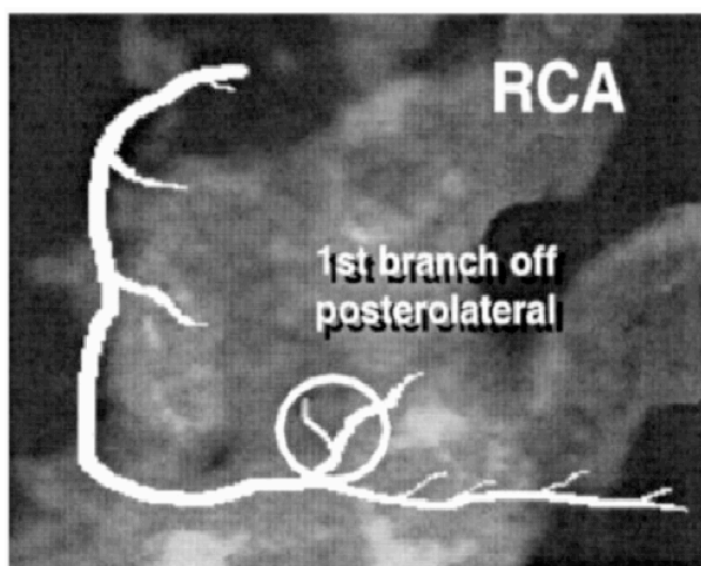


Abb. 19 Anatomische Landmarke der RCA

#### RCA:

Liegt die Stenose proximal im Hauptstamm der RCA ist es der erste Seitenast der vom Ramus posterolateralis abzweigt, unabhängig von dessen Größe (Abb. 19). Liegt die Stenose im Ramus posterior descendens, so ist der Endpunkt dessen erster Seitenast. Für den Fall eines Linksversorgungstyps ist der Endpunkt die am weitesten distal gelegene Aufzweigung der RCA.

#### 2.3.4.4 Beispiel für einen vollständigen TIMI frame count

Beispiel für einen vollständigen TIMI frame count

Die folgenden Bilder zeigen beispielhaft einen TFC von 12 frames für die LAD. (Abb. 20 – 25)

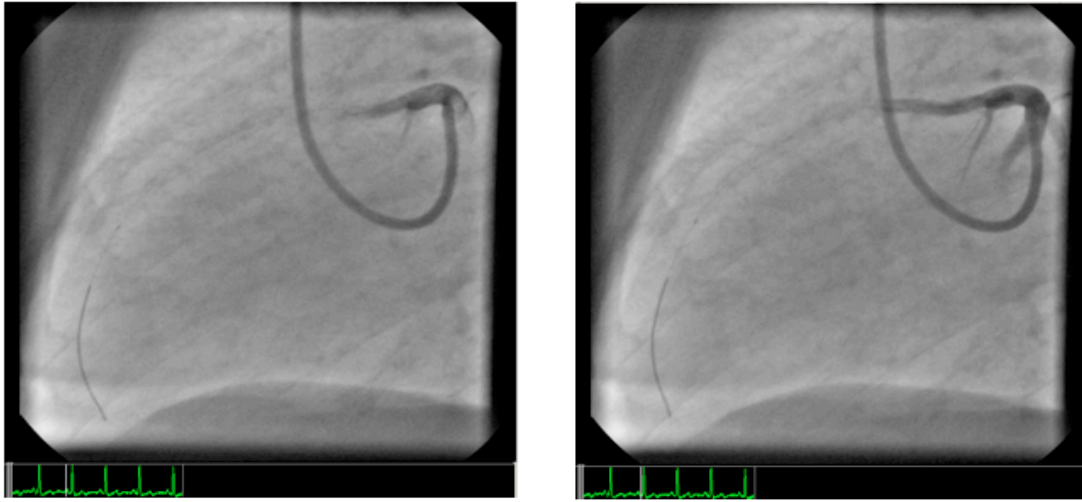


Abb. 20 links: frame 1, rechts: frame 2

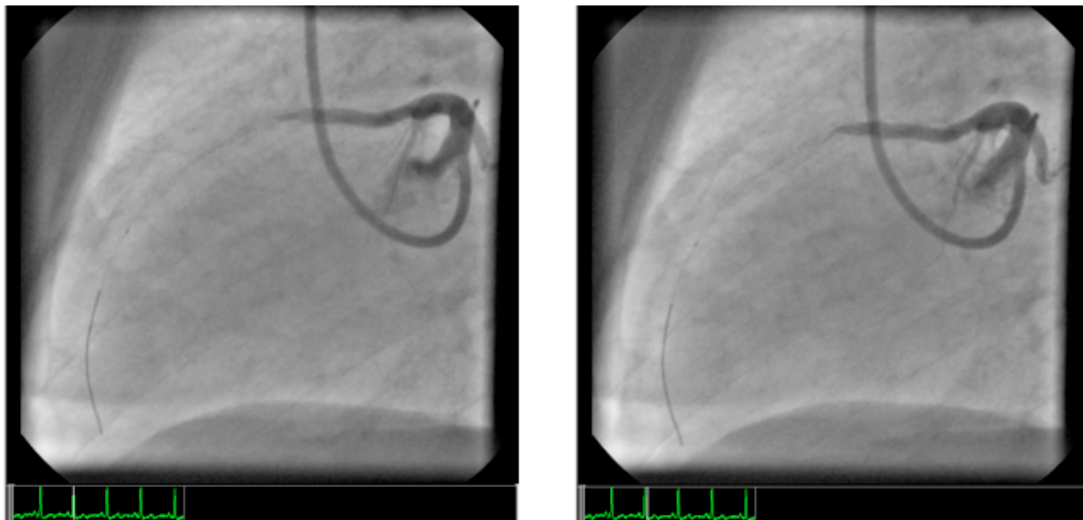


Abb. 21 links: frame 3, rechts: frame 4

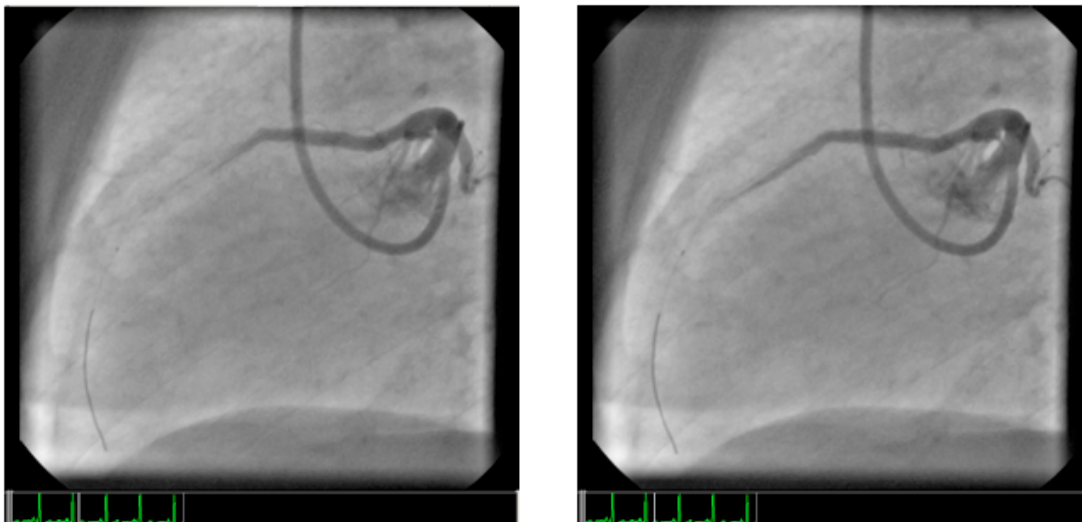


Abb. 22 links: frame 5, rechts: frame 6



Abb. 23 links: frame 7, rechts: frame 8

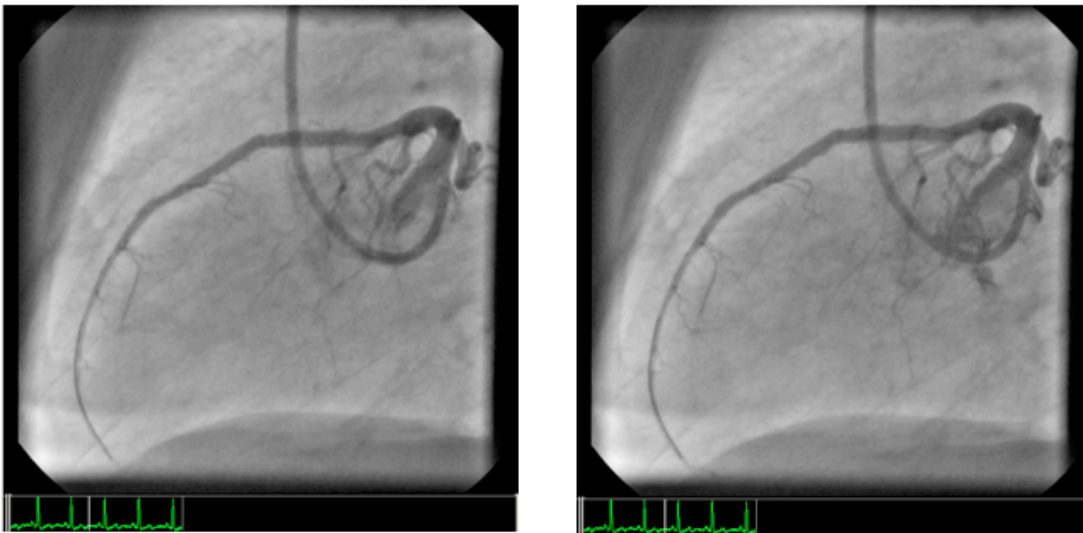


Abb. 24 links: frame 9, rechts: frame 10

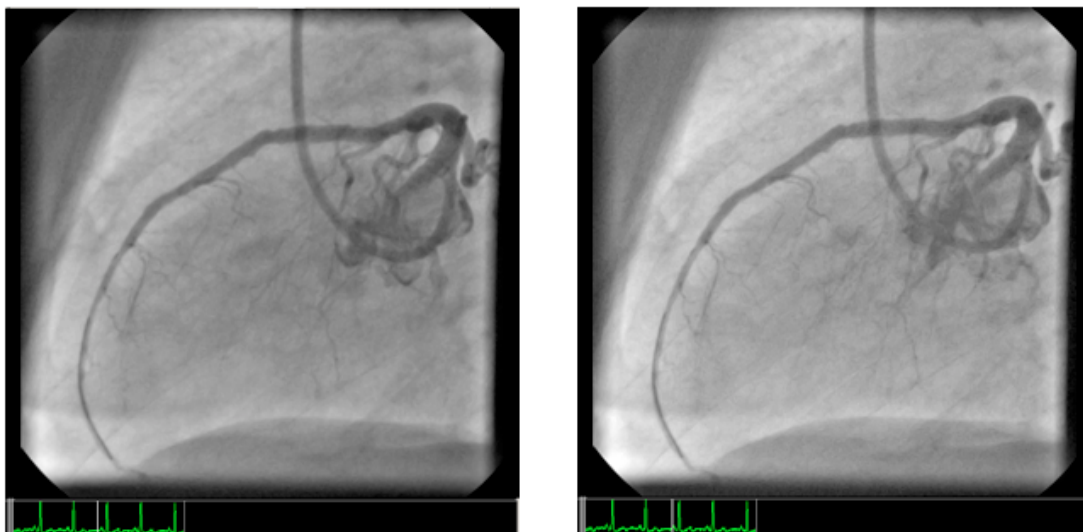


Abb. 25 links: frame 11, rechts: frame 12

### 2.3.4.5 Die Bestimmung des corrected TIMI frame count

Die Bestimmung des corrected TIMI frame count

Die TFCs der RCA und der LCX unterscheiden sich nicht signifikant, wohingegen der frame count der LAD signifikant höher ist. Diese Diskrepanz beruht auf der weiteren Entfernung der distalen anatomischen Leitstruktur vom Gefäßursprung der LAD.

Um vergleichbare TFC Werte zu erhalten etablierten Gibson et al. einen Korrekturfaktor für das Ergebnis des frame counts der LAD. Der Korrekturfaktor wurde in einer Studie (n=78) mittels eines dreidimensionalen Vektor Algebra Computermodel als relativer Längenvergleich bestimmt. Sein Wert war 1,7.

Den cTFC erhält man folglich, indem man das Ergebnis des TFC der LAD durch den Korrekturfaktor dividiert (113).

Die Einteilung des cTFC in dieser Studie erfolgte anhand einer ordinal stetigen Skala, welche sich an den Arbeiten von Gibson et al. orientierte (113, 156) (Tabelle 3).

Flussqualitäten welche einem TFG 0/I entsprechen lassen sich anhand des cTFC nicht quantifizieren, da distale anatomische Landmarken nicht erreicht werden. Dementsprechend sind Fälle mit epikardial nicht erfolgreicher Reperfusion primär nicht im Spektrum des cTFC vertreten und fehlen in der Repräsentation eines Gesamtkollektivs. Gibson et al. trugen dieser Tatsache Rechenschaft und vergaben an alle Fälle mit postprozeduralem TFG 0/I den Wert 100 frames (154).

Dieser Ansatz kommt in dieser Studie nicht zur Anwendung um das ursprünglich linksverschobene, unimodale Spektrum des cTFC nicht anhand eines artifiziellen, rechtsseitigen Peaks verzerrend in ein bimodales Spektrum umzuwandeln. Um trotzdem Vollständigkeit des Datensatzes zu erhalten, wurden Fälle mit TFG 0/I im Spektrum des cTFC nicht als verzerrende Zahlenwerte ersetzt, sondern als kontrollierbare Kategorie einer frustranen Rekanalisation ersetzt (Tabelle 3).

Tabelle 3 Einteilung des corrected TIMI frame count (cTFC)

cTFC	< 14 frames	hyperämer Fluss
cTFC	14 – 27 frames	normaler Fluss
cTFC	28 – 40 frames	langsam normal Fluss
cTFC	> 40 frames	partieller Fluss
cTFC	für TFG 0/I	frustrane Rekanalisation

## 2.4 Die Erfassung der klinischen Parameter

Zu allen Patienten wurden anhand der Herzkatheterbefunde klinische Grunddaten erfasst. Des Weiteren wurden aus den Stationsakten zu allen Patienten, die auch ein 24-Stunden-EKG erhalten hatten, zusätzliche klinische Daten, Laborparameter und die kardiale Medikation ermittelt.

## 2.5 Das Follow-Up der Patienten

Bei der Nachverfolgung wurde postinterventionell ermittelt ob die Patienten noch am Leben oder bereits verstorben waren. Für den Fall, dass die Patienten verstorben waren wurde das Todesdatum ermittelt. Kam es während des klinischen Aufenthalts zum Versterben, konnte das Datum anhand der Patientenakte ermittelt werden. Zu allen Patienten die aus dem stationären Aufenthalt entlassen wurden, wurde über die Wohnadresse das jeweilige Einwohnermeldeamt oder Standesamt ermittelt, bei welchem die Patienten zum Behandlungszeitraum registriert waren.

Anhand des Behandlungsdatums und des Todesdatums konnte die Anzahl der postinterventionell überlebten Tage als Differenz ermittelt werden. Für Patienten die nicht verstarben, wurde anhand des Behandlungsdatums und des Endtags der Nachverfolgung die Anzahl der nachverfolgten, überlebten Tage ermittelt.

## 2.6 Statistische Methoden

### 2.6.1 Survivalanalysen

Survivalanalysen untersuchen die Zeit bis zum Eintreten eines definierten Zielereignisses, in dieser Studie dem Tod eines Patienten nach Koronarangiographie bei MI. Einerseits wird untersucht ob das Zielereignis über die Dauer der Betrachtung tatsächlich eintritt, andererseits wie viel Zeit bis dahin vergangen ist, falls es eintritt. Analysiert werden somit das Ausmaß bzw. die Verteilung der zeitlichen Abstände zwischen dem Zeitpunkt der Intervention und dem Zeitpunkt des Todes eines Patienten oder des Endes der Betrachtungszeit ([195](#)).

Ziele der Verfahren sind das Schätzen und Interpretieren von Überlebens- bzw. Hazard-Funktionen, das Vergleichen von Überlebens- bzw. Hazard-Funktionen und das Untersuchen des Einflusses von Kovariaten (Faktoren) auf die Überlebenszeit ([196](#)).

Die Überlebensfunktion gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die Überlebenszeit eines Patienten länger andauert als ein zuvor definierter Beobachtungszeitpunkt. Vom Beginn der Analyse an, mit zunehmender Beobachtungszeit, geht diese Wahrscheinlichkeit gegen Null ([195](#)). Die Hazard-Funktion beschreibt das Risiko, dass der Tod eines Patienten bis zu einem zuvor definierten Beobachtungszeitpunkt eintritt. Vom Beginn der Analyse an mit zunehmender Beobachtungszeit geht dieses Risiko gegen Eins. Je mehr Zeit vergeht, desto wahrscheinlicher ist das Eintreten des Zielereignisses ([195](#)).

Zielereignisse, hier der Tod von Patienten, können innerhalb des definierten Beobachtungszeitraums auch nicht eintreten. Gründe dafür sind u. a. die zeitliche Begrenzung des Beobachtungszeitraums oder die nicht gegebene Nachverfolgbarkeit eines Patienten. In solchen Fällen ist die individuelle Überlebenszeit nicht genau bekannt



(196). Diese Fälle werden für die weiteren Analysen markiert und gelten als zensiert. Dadurch kann beurteilt werden, ob die entsprechenden Daten mit dem Zielereignis in Beziehung stehen, oder nicht.

Zu den verschiedenen Verfahren der Survivalanalysen gehören der Sterbetafelansatz, die Kaplan-Meier-Methode und die Regressionsanalyse nach Cox.

Im Rahmen des multivariaten Prognosemodells dieser Studie, zur Ermittlung von Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit nach Koronarangiographie bei MI, waren vor allem die Verfahren nach Kaplan-Meier und Cox relevant. Diese sollen im Folgenden übersichtsvermittelnd beschrieben werden.

### 2.6.1.1 Die Kaplan-Meier-Methode

Die Kaplan-Meier-Methode ist zurückzuführen auf ein Analyseverfahren, entwickelt von Kaplan und Meier im Jahr 1958 (197). Das Kaplan-Meier-Verfahren zerlegt den Beobachtungszeitraum in kleinere Überlebenszeitintervalle variabler Länge und ordnet diese, entsprechend dem jeweiligen Zeitbetrag, aufsteigend an. Die Grenzen der Überlebenszeitintervalle stellen jeweils den Zeitpunkt des Todes eines oder mehrerer Individuen dar, ausgehend vom Beginn des Beobachtungszeitraums. Für alle Individuen, die mindestens bis zu diesem Zeitpunkt überlebt haben, werden die Überlebenswahrscheinlichkeiten berechnet. So kann die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit ermittelt werden ein Zeitintervall zu überleben, falls das Individuum am Anfang des Zeitintervalls noch lebte. Durch Multiplikation der Wahrscheinlichkeiten, die bis zu einem Zeitintervall schon ermittelt wurden, lässt sich die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit für jedes Folgeintervall bis zum Ende des Beobachtungszeitraums berechnen (198).

Zensierungen innerhalb eines Zeitintervalls, d.h. zwischen zwei Todeszeitpunkten, werden nicht in die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit für das betreffende Intervall einbezogen und werden auch in der Betrachtung der folgenden Zeitintervalle nicht mehr berücksichtigt. Zensierungen, die genau auf den Zeitpunkt eines Ausfalls fallen, werden berücksichtigt als hätten sie das Intervall überlebt (195).

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse werden grafisch mittels einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Die Kurve zeigt die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit in ihrem zeitlichen Verlauf.

Zur Berechnung der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit für ein Kollektiv müssen eine Variable für die Überlebenszeit und eine Statusvariable zur Definition des Zielereignisses definiert werden. Statusvariablen werden nach geltender Konvention in klinischen und epidemiologischen Studien mit „1“ Ereignis tritt ein und „0“ Ereignis tritt nicht ein kodiert (195).

Die Analyse der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten kann zum einen für ein Gesamtpatientenkollektiv durchgeführt werden, zum anderen getrennt für Subkollektive, welche anhand qualitativer Faktorvariablen aus dem Gesamtkollektiv spezifiziert werden können. Für jedes Subkollektiv wird die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit getrennt bestimmt und in einer eigenen Kurve im selben Diagramm ausgegeben. Um die Subkollektive auf einen signifikanten Unterschied bezüglich ihrer kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zu testen, kann unter anderem der Log-Rank-Test durchgeführt werden. Der Test gründet auf dem Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Ereignishäufigkeiten (198).

### 2.6.1.2 Die Cox Regressionsanalyse

Die Cox Regressionsanalyse (syn. Cox proportional hazards regression model) ist zurückzuführen auf ein Regressionsanalyseverfahren von Cox aus dem Jahr 1972 (199).

Im Unterschied zur Kaplan-Meier-Methode kann im Rahmen der Cox Regressionsanalyse der Effekt mehrerer quantitativer und qualitativer Einflussgrößen auf die Überlebenszeit untersucht werden. Die Cox Regressionsanalyse erlaubt somit, als genuin multivariate Überlebenszeitanalyse, die Relevanz bzw. das Ausmaß des Therapieeffekts hinsichtlich des Überlebens von Patienten unter gleichzeitiger Berücksichtigung mehrerer relevanter Kovariaten zu untersuchen ([195](#)).

Zentraler Begriff der Cox Regressionsanalyse ist die Hazard-Funktion. Da bei Überlebenszeitanalysen im Allgemeinen nur der Beginn jedoch nicht das Ende der Beobachtungszeit festliegt, sind die Beobachtungszeiten meist unterschiedlich lang. Die Hazard-Funktion überführt verschieden lange Beobachtungszeiten in eine gemeinsame Funktion. Aus ihr kann das Risiko abgeleitet werden, dass der Tod eines Individuums zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt, der sog. Hazard-Wert. Die Hazard-Rate gibt das Risiko innerhalb eines spezifizierten Subkollektivs an. Das Verhältnis der Hazard-Rates zweier Subkollektive wird durch die Hazard-Ratio (HR) wiedergegeben.

Die Hazard-Funktion ist definiert als  $h(t) = h_0(t) \times \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_i X_i)$ , mit  $h(t)$  als Hazard-Funktion und  $h_0(t)$  als Baseline Hazard-Funktion. Der Exponent  $\exp$  der Exponentialfunktion zur Eulerschen Zahl ist der Vektor der analysierten Kovariaten, als lineare Summe der Produkte aus dem jeweiligen Wert der Kovariaten  $X$  und den entsprechenden Regressionskoeffizienten  $\beta$ . Dabei stellen die Regressionskoeffizienten das Maß des Zusammenhangs von jeweiliger Kovariate und dem Zielereignis, dem Tod des Individuums, dar. Per Definition ist die Baseline Hazard-Funktion nur von der Zeit abhängig, die Kovariaten sind zeitunabhängig. Aus der Hazard-Funktion kann das Risiko abgeleitet werden, dass das Zielereignis, der Tod eines Individuums, unter dem Effekt bestimmter Einflussgrößen zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt ([195](#)).

Statistische Grundlage zur Schätzung der Baseline Hazard-Funktion und der Regressionskoeffizienten somit zur Ermittlung der Hazard-Funktion ist die Partial-Likelihood-Methode ([196](#)).

Zur Berechnung der Hazard-Funktion für ein Kollektiv müssen eine Variable für die Überlebenszeit, eine Statusvariable zur Definition des Zielereignisses und mindestens eine Kovariate definiert werden. Statusvariablen werden nach geltender Konvention in klinischen und epidemiologischen Studien ([195](#)) mit „1“ Ereignis tritt ein und „0“ Ereignis tritt nicht ein kodiert.

Sind die Baseline Hazard-Funktion und die Regressionskoeffizienten pro definierter Kovariate geschätzt, kann zum einen der Wert der Hazard-Funktion interpretiert werden, wobei gilt:  $0 < h(t) < 1$ . So kann die Aussage getroffen werden, wie groß das Risiko für ein Individuum des Kollektivs ist, welches die definierte Kovariatenkombination aufweist, in einem bestimmten Zeitraum das Zielereignis zu erreichen. Zum anderen können HRs für den Vergleich der Hazard-Rates von Subkollektiven spezifiziert und anhand der definierten Kovariaten interpretiert werden. Somit kann der Einfluss der Kovariaten auf das Zielereignis, der Tod des Patienten, und auf die Überlebenszeit dargestellt werden.

Auf die speziellen Voraussetzungen einer Cox Regressionsanalyse und deren Überprüfung wird in den folgenden Abschnitten der Methodik eingegangen.

Vorteile der Cox Regressionsanalyse bei der Analyse von Überlebenszeiten gegenüber der Sterbetafelmethode und der Kaplan-Meier-Methode sind die Möglichkeit der gleichzeitigen Analyse mehrerer Kovariaten und die Möglichkeit der Analyse intervallskalierter Kovariaten, ohne die Notwendigkeit diese unter Informationsverlust kategorisieren zu müssen ([195](#)).



## 2.6.2 Das Prognosemodell

„Die Prognose eines Patienten hängt von der Therapie ab, als auch die Therapie von der Prognose.“ (200).

Prognosen werden auf Grundlage aller relevanten Informationen über Patienten getroffen und somit in einem multivariaten Ansatz anhand von mathematischen Modellen formalisiert. Nach Altman und Royston wird das Outcome eines Patienten anhand einer Anzahl von Merkmalen geschätzt: „Prognostic models are used in medicine for investigating patient outcome in relation to patient and disease characteristics.“ (201).

Die Nutzung von Regressionsanalysen zur Entwicklung multifaktorieller Modelle über die Prognose von Zielereignissen gilt als ein Standardanalyseverfahren. Aufgrund der meist dichotomen Ausprägung des Zielereignisses sind die binäre logistische Regressionsanalyse und die Cox Regressionsanalyse häufig eingesetzte Verfahren im Rahmen von Prognosemodellen. Ziel ist es im Allgemeinen zu untersuchen ob

bestimmte Variablen einen statistischen

Zusammenhang mit der Prognose zeigen.

Die Qualität eines Prognosemodells ist einerseits bedingt durch die Qualität des zu Grunde liegenden Datensatzes, andererseits durch die Qualität der statistischen Auswertungsschritte

bezüglich der geltenden Voraussetzungen zur Modellierung von

Prognosen auf Grundlage der Cox Regressionsanalyse.

Viele statistische Verfahren des hier dargestellten Modells sind Gegenstand aktueller mathematisch-stochastischer Forschung und der Entwicklung statistischer Software. Somit birgt jeder Modellschritt Stärken und

<b>Bestimmung und Spezifikation des Modelldatensatzes</b>	<b>D E S K R I P T I V E  S T A T I S T I K</b>
<b>Inhaltlich – theoriegeleitete Modellspezifikation: Prädiktordefinition</b>	
<b>Formell – statistische Modellspezifikation: Prädiktoranalyse</b>	<b>V O R A N A L Y S E N</b>

Fragestellung  
Definition von Ziel- und Einflussgrößen  
Erstellung des Grundkollektivs der Patienten  
Datenerhebung, Exploration, Deskription  
Follow-Up Durchführung und Darstellung für das  
Gesamtkollektiv  
Spezifikation des Modellkollektivs

Prädiktorzahlplanung  
Literatur- und hypothesengeleitete Auswahl potentieller  
Prädiktoren  
Deskription der potentiellen Prädiktoren

Allgemeine Modellvoraussetzungen (Datenqualität):

- Vollständigkeit
- Einheitlichkeit
- Doppelte Werte
- Missings
- Ausreißer
- Einflussreiche Werte
- Plausibilität

Spezielle Modellvoraussetzungen:

- Proportionalität der Hazards
- bivariate Interkorrelation und Multikollinearität

Spezifikation des korrigierten Modellkollektivs  
Definition des komparativen Modellansatzes:

- Complete Case Modellansatz
- Single Imputation Modellansatz

Darstellung der Prädiktorkategorien in beiden Modellansätzen

Schwächen für ein Modell, welche angesichts der Auswertungssituation gegeneinander abgewogen werden

Univariate Cox Regressionsanalyse: Prädiktorreduktion	
<b>Complete Case Modellansatz</b>	<b>Single Imputation Modellansatz</b>
Modellspezifikation: - ENTER	Modellspezifikation: - ENTER
Multivariate Cox Regressionsanalyse: Prädiktorreduktion	
<b>Complete Case Modellansatz</b>	<b>Single Imputation Modellansatz</b>
Modellspezifikation: - BACKWARD LR - FORWARD LR - ENTER	Modellspezifikation: - BACKWARD LR - FORWARD LR - ENTER
Best Subset Cox-Regressionanalyse	
<b>Complete Case Modellansatz</b>	<b>Single Imputation Modellansatz</b>
Modellspezifikation: - ENTER	Modellspezifikation: - ENTER

I  
N  
D  
U  
K  
T  
I  
V  
E

S  
T  
A  
T  
I  
S  
T  
I  
K

müssen und Grundlage späterer methodisch-statistischer Diskussion sein sollen.

Vorlage zur Entwicklung des Prognosemodells dieser Studie waren Arbeiten von Schendera und Muche et al. ([195](#), [202](#), [203](#)). Die berücksichtigten methodischen Aspekte der Datenqualität nach Schendera sollen im Rahmen dieser Darstellung nicht explizit erwähnt werden, finden sich aber an betreffenden Stellen im Modell wieder.

Nebstehender Operationalisierungsplan soll das Prognosemodell auf Grundlage der Cox Regressionsanalyse, eingeteilt in drei methodische

müssen und Grundlage späterer methodisch-statistischer Diskussion sein sollen.

Vorlage zur Entwicklung des Prognosemodells dieser Studie waren Arbeiten von Schendera und Muche et al. (195, 202, 203). Die berücksichtigten methodischen Aspekte der Datenqualität nach Schendera sollen im Rahmen dieser Darstellung nicht explizit erwähnt werden, finden sich aber an betreffenden Stellen im Modell wieder. Nebestehender Operationalisierungsplan soll das Prognosemodell auf Grundlage der Cox Regressionsanalyse, eingeteilt in drei methodische

Abb. 26 Analytischer Operationalisierungsplan des Prognosemodells

Phasen, schrittweise darstellen. (Abb. 26)

Die weiteren Kapitel legen die statistischen Eigenschaften der zur Anwendung gekommenen Schritte dar.

### 2.6.2.1 Definition der abhängigen Zielgröße und der unabhängigen Einflussgrößen

Endpunkt für die Nachverfolgung der Patienten war der Tod jeglicher Ursache. Dieses Ereignis stellte als dichotome Zielgröße die abhängige Variable der statistischen Erhebungen dar. Das Modellkollektiv der Patienten wurde somit in zwei Subkollektive eingeteilt. Erreichen des Zielereignisses wurde mit „1“ kodiert und betreffende Patienten dem Subkollektiv „Patienten verstorben“ zugeordnet. Nicht-Erreichen des Zielereignisses wurde mit „0“ kodiert und betreffende Patienten dem Subkollektiv „Patienten nicht verstorben“ zugeordnet.

Die Einflussgrößen, bzw. unabhängigen Variablen, werden in Kapitel 2.6.2.6 im Rahmen der Auswahl potentieller Prädiktoren dargestellt.

### 2.6.2.2 Grundkollektiv, Modellkollektiv und korrigiertes Modellkollektiv

Aspekte zur Erstellung von Grund- und Modellkollektiv kamen bereits in Kapitel 2.1 zur Darstellung. Auf die Spezifikation des korrigierten Modellkollektivs wird aus systematischen Gesichtspunkten im Rahmen der Modellvoraussetzungsanalysen eingegangen.

### 2.6.2.3 Datenerhebung, Exploration, Deskription

Die Erhebung der laevokardiographischen, koronarangiographischen und klinischen Daten wurde bereits in den Kapiteln 2.3 – 2.5 beschrieben.

Dargestellt wurden die Variablen einerseits für das gesamte Modellkollektiv, andererseits getrennt für das Subkollektiv der verstorbenen Patienten und das Subkollektiv der nicht verstorbenen Patienten. Zudem wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten zum Vergleich der Ausprägung der Variablen in beiden Subkollektiven bestimmt. Die Ergebnisse dieser Analyse auf signifikante Unterschiede der Subkollektive hinsichtlich der einbezogenen Variablen dienten nicht als Entscheidungsgrundlagen im Rahmen der weiteren Modellspezifikation, wurden aber retrospektiv in die Betrachtung der univariaten Prädiktoranalysen miteinbezogen.

Für qualitative Variablen (dichotom bzw. polytom) wurde die absolute Häufigkeit der Merkmalsbestimmung, die absolute Häufigkeit der Ausprägungen der einzelnen Kategorien und die relative Häufigkeit der Ausprägung der einzelnen Kategorien, bezogen auf die absolute Häufigkeit der Merkmalsbestimmung, angegeben. Zum Vergleich der Häufigkeitsausprägungen der qualitativen Variablen in den beiden Subkollektiven wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt. Der Unterschied der Subkollektive bezüglich einer Variable galt ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p < 0,050$  als signifikant (\*).

Für quantitative Variablen wurde der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben, sowie Normalverteilungs- und Homoskedastizitätsanalysen durchgeführt. Für Irrtumswahrscheinlichkeiten  $p < 0,050$  im Kolmogorov-Smirnov-Test war eine Verteilung signifikant verschieden von der Normalverteilung gegeben (198). Von heteroskedastischen Varianzen wurde ausgegangen für Irrtumswahrscheinlichkeiten  $p < 0,050$  im Levene-Test (198). Die ermittelten p-Werte stellten Entscheidungsgrundlage für die Zulässigkeit von Testverfahren zur Varianzanalyse von Mittelwerten dar. Normalverteilung und Homoskedastizität quantitativer Variablen waren Voraussetzung für parametrische t-Tests. Waren die Voraussetzungen nicht gegeben kamen nichtparametrische U-Tests nach Mann und Whitney zur Anwendung (198).

### 2.6.2.4 Darstellung des Follow-Up

Die Angabe von maximaler und medianer Follow-Up Zeit mit Angabe der interquartile range (IQR) erfolgte für das gesamte Modellkollektiv und im Vergleich für die Subkollektive der nicht verstorbenen und der verstorbenen Patienten.

Um die Häufigkeit des Zielereignisses, der Tod eines Patienten, im zeitlichen Verlauf des Follow-Up zu betrachten, wurde die Anzahl verstorbener Patienten in einem Histogramm und einem kumulativen Histogramm (198) gegen die Follow-Up Zeit, unterteilt in Jahresintervalle, aufgetragen. Im Subkollektiv der verstorbenen Patienten entsprach die Follow-Up Zeit der Überlebenszeit.

### 2.6.2.5 Prädiktorzahlplanung

Aufgrund des Designs dieser Prognosestudie wurde retrospektiv, ausgehend von einer im Rahmen der Datenerhebung bestimmten Patienten/- Fallzahl, die mögliche Anzahl potentieller Prädiktoren ermittelt. Prospektives Vorgehen wäre gewesen, anhand definierter potentieller Prädiktoren die notwendige Fallzahl für das zu bestimmende Patientenkollektiv zu ermitteln.

Der Aspekt der Fallzahlplanung, bzw. der Prädiktorzahlplanung ist von statistischer Seite aufgrund des Problems des „Overfittings“ von Bedeutung. Overfitting tritt dann auf, wenn das Modell im Vergleich zum

Informationsgehalt der Daten zu viele Prädiktoren enthält (204). Folgen sind ein zu komplexes Modell, instabile Parameterschätzung, eingeschränkte Verallgemeinerbarkeit, Anpassung von Zufallszusammenhängen und damit schlechte Prognosen (203). Lösung dieses Problems ist, ein für das Modell angemessenes Verhältnis zwischen Fallzahl und Variablen festzulegen. Strategien in diesem Sinne sind inhaltlich–theoriegeleitete Prädiktorauswahl und formell–statistische Prädiktorreduktion, um aus der Gesamtzahl der Variablen inhaltlich und statistisch relevante Prädiktoren zu ermitteln.

Ansätze zur Etablierung von Richtlinien und Formeln zur Ermittlung eines solchen angemessenen Verhältnisses liegen vor. Rasch et al. legen der Berechnung der Gesamtfallzahl  $HR$ , Signifikanzniveau und die Anzahl unzensierter Beobachtungen zu Grunde (205). Hosmer und Lemeshow stellen die Anzahl zu schätzender Regressionskoeffizienten als grundlegend für die Gesamtfallzahl dar (206).

Das in diesem Modell zur Anwendung gekommene Verfahren ist auf Peduzzi et al. (207) zurückzuführen und wurde den Arbeiten von Muche (203) entnommen. In den Arbeiten wurde der Parameter  $EPV$  (events per variable), der nicht kleiner als 10 sein sollte, definiert als:  $EPV = m / AV$ .  $m$  bezeichnet dabei die kleinere Fallzahl der Zielereignisse (im Modellkollektiv  $n = 170$ ) bzw. der nicht Zielereignisse (im Modellkollektiv  $n = 880$ ).  $AV$  bezeichnet die empfohlene Anzahl an Variablen, also Prädiktoren bzw. Regressionskoeffizienten im Modell. Für dieses Modell ergab sich mit  $EPV = 10$  und  $m = 170$  eine empfohlene Anzahl an Variablen von 17 für das Modellkollektiv.

Die weiteren Schritte der Spezifizierung von Modellansätzen, können diese beispielhaften Kalkulationen noch modifizieren.

#### 2.6.2.6 Literatur– und hypothesengeleitete Auswahl potentieller Prädiktoren

Im Zuge der Datenerhebung wurden Variablen erhoben die keine Relevanz für die Frage nach dem postinterventionellen Outcome der Patienten hatten womit sie für den Informationsgehalt des Prognosemodells unerheblich waren.

Im Gegenteil wie im vorigen Kapitel dargelegt, verschlechtern solche Variablen aufgrund des Overfittings die Prognose (203), sodass sie aus inhaltlichen Aspekten nicht in das Prognosemodell miteinbezogen werden sollten. Auch Schendera (195) und Harrell (204) stellen die Notwendigkeit einer solchen Vorselektion für das Modell dar.

Im Kapitel der Einleitung wurde dieser inhaltliche Zusammenhang für neunzehn Variable beschrieben. Der Zusammenhang zwischen dem Zielereignis und der Variable Verlauf des TFG wurden im Rahmen dieser Studie hypothesisiert.

Um diesen inhaltlichen Bezug zu verdeutlichen wurden im Modell Variablen, die einen theorie- bzw. hypothesengeleiteten Einfluss auf die Zielgröße haben, zunächst als potentielle Prädiktoren bezeichnet.

#### 2.6.2.7 Deskription der potentiellen Prädiktoren

Die für die Prognosemodellierung als Ziel- und Einflussgrößen definierten potentiellen Prädiktoren sollten vor der Analyse genauer betrachtet werden, da ihre Eigenschaften, z.B. bezüglich fehlender Werte oder Ausreißern, für das Modell eine wichtige Rolle spielen (203).

Zu diesem Zwecke wurde für alle potentiellen Prädiktoren eine explorative Datenanalyse durchgeführt. Um die Ausprägung der potentiellen Prädiktoren im Vergleich der Subkollektive der verstorbenen und der nicht

verstorbenen Patienten zu verdeutlichen, wurden quantitative potentielle Prädiktoren mittels Boxplot und qualitative potentielle Prädiktoren mittels geplottetem Kuchendiagramm (Piechart) dargestellt ([198](#)). Zudem wurden wie in Kapitel 2.6.2.3 erwähnt Signifikanzanalysen durchgeführt.

#### 2.6.2.8 Analyse der allgemeinen Modellvoraussetzungen

Auf die Analysepunkte Vollständigkeit, Einheitlichkeit, doppelte Werte und Plausibilität soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden, ihre Prüfung und Beachtung wird innerhalb des Modells als gegeben vorausgesetzt. Bezüglich der Grundlagen und der Methodik wird auf entsprechende Kapitel in der Arbeit von Schendera verwiesen ([202](#)).

Die Analyse der fehlenden Werte wird aufgrund ihrer Bedeutung für das Modell in einem eigenen Kapitel am Ende der Modellvoraussetzungen dargestellt.

#### 2.6.2.9 Analyse von Ausreißern und von einflussreichen Werten

Ausreißer können univariat oder multivariat vorliegen. Univariante Ausreißer sind extreme Werte in einer einzelnen Variablen. Multivariate Ausreißer, bzw. einflussreiche Werte, sind ungewöhnliche Wertekombinationen mehrerer Variablen, wobei die Werte der einzelnen Variablen selbst unter Umständen unauffällig sind ([202](#)).

Ausreißer und einflussreiche Werte können die Modellanpassung und die Qualität der Prognose beeinträchtigen ([208](#)), sowie die Schätzung der Regressionskoeffizienten stark beeinflussen. Ausreißer in Richtung der Hazard-Funktion führen zu überhöhten Regressionskoeffizienten und damit zu Überschätzung des Zusammenhangs. Ausreißer orthogonal zur Hazard-Funktion führen zu erniedrigten Regressionskoeffizienten und damit zu Unterschätzung des Zusammenhangs ([195](#)).

Univariate Ausreißer quantitativer Variablen werden als Extremwerte bezeichnet und lassen sich über Maße, Diagramme, Regeln und Tests identifizieren. Wobei nicht jeder Wert der formal als extrem auffällt, automatisch auch falsch ist. Da es kein Omnibusverfahren gibt, muss die Identifikation von univariaten Ausreißern unter Beachtung der Gefahr von Willkürverdacht durchgeführt werden ([209](#)).

Der erste Schritt zur Identifikation von univariaten, quantitativen Ausreißern war die Darstellung und Betrachtung der Extremwerte im Rahmen der Datenexploration. Dabei wurden die fünf jeweils niedrigsten und höchsten Werte der acht potentiellen quantitativen Prädiktoren untersucht.

Übliche Maße zur Überprüfung auf Ausreißer sind die Streuungsmaße wie Range, Quartilsabstand, mittlere bzw. mediane absolute Abweichung vom Median, Varianz, Standardabweichung und Variationskoeffizient ([202](#)).

Zur Anwendung kamen die Maße Standardabweichung und Variationskoeffizient.

Die Standardabweichung, auch als Streuung bezeichnet, ist die positive Wurzel aus der Varianz. Sie ist umso größer, je größer die Variabilität um den Mittelwert ist, folglich auch umso größer, je mehr Extremwerte im Spektrum eines potentiellen, quantitativen Prädiktors vorkommen. Die Standardabweichung sollte, als absolutes Maß der Variabilität, nicht direkt beurteilt werden, sondern z.B. in Abhängigkeit vom Mittelwert, oder nach z-Transformation ([202](#)).

Ein Maß für diese relative Variabilität stellt der Variationskoeffizient dar, welcher auf der Relativierung der Standardabweichung einer Stichprobe am jeweiligen Mittelwert basiert. Es werden die Standardabweichung in

den Zähler, das arithmetische Mittel in den Nenner eingesetzt und mit 100 pluripliziert (2:31 Uhr, ha!). Je höher der Variationskoeffizient, desto größer die Streuung und desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass Ausreißer vorliegen (202).

Möglichkeiten zur grafischen Exploration von Ausreißern bieten Boxplots, Fehlerbalkendiagramme, Histogramme und Stem-and-Leaf Plots.

Im Rahmen der Deskription potentieller, quantitativer Prädiktoren wurden Boxplots dargestellt, welche Ausreißer und Extremwerte enthielten.

Regeln zur Beurteilung von Ausreißern wie Vertrauensintervalle, der Moses-Test und das Bruchpunkt-Konzept werden kritisch diskutiert und kamen nicht zur Anwendung (209). Auch die Anwendung von Ausreißertests wie der David-Hartley-Pearson-Test, der Grubbs-Test und der Ausreißertest nach Dixon wird als unter Umständen problematisch beschrieben, sodass ebenso von ihnen abgesehen wurde (210).

Zur Identifikation multivariater Ausreißer respektive einflussreicher Werte werden hauptsächlich Maße und Streudiagramme eingesetzt, wobei es auch in diesem Falle kein Omnibusverfahren gibt. Zur Beurteilung des Einflusses von einzelnen Fällen auf multivariate Prognosemodelle sind Maße wie Hebelwirkung (leverage), Diskrepanz (discrepancy) und Einfluss (influence) beschrieben (211).

Die Hebelwirkung beschreibt wie stark sich ein Fall in der Ausprägung der unabhängigen Variablen von den anderen Fällen der Regression unterscheidet. Ein Fall hat dann eine große Hebelwirkung, wenn er weit entfernt vom Zentroiden der Verteilung der restlichen Fälle liegt (202). Ein Maß zur Beschreibung der Hebelwirkung ist u. a. die Mahalanobis-Distanz (212).

Die Diskrepanz beschreibt wie stark sich der Wert der abhängigen Variablen eines Falls von dem für den Fall anhand der ermittelten Regressionsgleichung prognostizierten Wert unterscheidet. Sie wird dadurch ermittelt, dass der Wert der abhängigen Variablen eines Falles anhand der Regressionsgleichung geschätzt wird, die ohne den Fall ermittelt wurde. Der geschätzte Wert wird dann von dem tatsächlich beobachteten abgezogen. Ein Fall hat dann eine große Diskrepanz, wenn er weit abgelegen neben der Verteilung der übrigen Werte liegt (202). Maße zur Beschreibung der Diskrepanz sind standardisierte Residuen (213), bzw. studentisierte Residuen (211).

Der Einfluss kombiniert Informationen aus der Diskrepanz und der Hebelwirkung eines Falls und zeigt wie stark sich die ermittelte Regressionsgleichung ändern würde, wenn sie ohne den betreffenden Fall erneut geschätzt würde. Ein Fall hat dann einen großen Einfluss, wenn sowohl seine Hebelwirkung, als auch sein Diskrepanz, groß sind (202). Maße zur Beschreibung des Einflusses sind Residualmaße wie Cook-Distanz, DFFIT (difference in fit) und DFBETA (difference in beta).

In dieser Studie wurde die in SPSS implementierte Analyse von einflussreichen multivariaten Beobachtungen im Rahmen einer Cox Regressionsanalyse mittels DFBETA-Residuen als kombiniertes Maß aus Hebelwirkung und Diskrepanz durchgeführt.

DFBETA-Residuen geben für jeden geschätzten Regressionskoeffizienten im Prognosemodell an wie stark sich dieser durch Entfernen eines bestimmten Falles ändern würde.

Die Werte der DFBETA-Residuen wurden pro Fall und Regressionskoeffizient bestimmt und grafisch in einem Scatterplot analysiert. Dabei wurden pro Regressionskoeffizient die DFBETA-Werte gegen die ID-Nummern der einzelnen Fälle aufgetragen. Als Grenzwert für die Betrachtung eines Wertes als einflussreich wurde III gewählt (214).



Werden uni- oder multivariate Ausreißer identifiziert, sollten die Fälle in denen sie vorkommen nochmals formal und inhaltlich geprüft werden. Mögliche Vorgehensweisen zum Umgang mit den Ausreißern sind dann Verbleib im Modell als „reale“ Ausreißer, verschiedene Ersetzungsmethoden, Kodierung und Bündelung, Reduzierung und Löschen ([202](#)).

#### **2.6.2.10 Analyse der Proportionalität der Hazards**

Die Proportionalität der Hazards ist eine Grundannahme im Cox Regressionsmodell. Sie impliziert, dass die Hazard-Rates in den Prädiktorkategorien innerhalb eines HRs als proportional zueinander und konstant über die Zeit hinweg sind.

Unter der Annahme der Proportionalität der Hazards erlaubt die Zerlegbarkeit in Baseline Hazard- und Exponentialfunktion (s. o.) auch die Kovariaten regressionsanalytisch zu parametrisieren. Das Cox Regressionsmodell setzt somit nur voraus, dass die Effekte verschiedener Einflussgrößen über die Zeit konstant sind. Während der Baseline Hazard nur von der Überlebenszeit abhängt, ist der Effekt dieser Einflussgrößen für alle Zeitpunkte innerhalb des Betrachtungszeitraums gleich. Diese Grundannahme ermöglicht eine von der Zeit unabhängige Ableitung der HRs ([196](#)), sodass angenommen werden kann, dass die Hazards der Fälle einer Gruppe immer proportional zu den Hazards der Fälle der Vergleichsgruppe/n sind. Die Hazard-Funktionen beider Gruppen verlaufen parallel.

Bei Nichtvorliegen der Proportionalitätsannahme für eine Einflussgröße, darf diese nicht in das Cox Regressionsmodell miteinbezogen werden. Alternativ müsste ein Cox Regressionsmodell für zeitabhängige Einflussgrößen berechnet werden, oder der Beobachtungszeitraum müsste in Teilbereiche aufgeteilt werden. Weitere Möglichkeiten wäre die Einführung von Schichtvariablen oder Interaktionstermen ([195](#)).

Ein zentraler Punkt im Rahmen der Analyse der Modellvoraussetzungen ist somit die Überprüfung der Proportionalität der Hazards der Einflussgrößen. Gängige Methoden sind grafische Analysen, LML-Diagramme (Log minus Log) für qualitative und Schoenfeld-Plots für quantitative Einflussgrößen, welche in dieser Studie zur Anwendung kamen.

Im LML-Diagramm werden die logarithmierten Hazard-Funktionen der einzelnen Kategorien qualitativer Einflussgrößen gemeinsam über der Überlebenszeit aufgetragen. Ist die Annahme der Proportionalität der Hazards zwischen den zu vergleichenden Kategorien gegeben, verlaufen die Kurven der Kategorien innerhalb des Betrachtungszeitraums parallel zueinander ([195](#)).

Im Schoenfeld-Plot werden die partiellen Residuen (Schoenfeld-Residuen) der jeweiligen Einflussgröße auf der y-Achse und die Überlebenszeit auf der x-Achse abgetragen. Ein partielles Residuum einer Einflussgröße ist die Abweichung eines beobachteten Werts von dem, auf Grundlage der Regressionsgleichung, erwarteten Wert. Sind die Effekte der Einflussgrößen zeitunabhängig, sollten ihre Residuen im Durchschnitt jeweils den Wert 0 ergeben und somit keine zeitlich-systematischen Tendenzen zeigen. Um dies zu überprüfen wird in die Punktwolke des Schoenfeld-Plots eine Regressionsgerade eingetragen, deren Steigung im Beobachtungszeitraum keine wesentlichen Abweichungen von 0 haben sollte ([195](#)).

#### **2.6.2.11 Analyse von bivariater Interkorrelation und Multikollinearität**

Auf Kollinearität bzw. Multikollinearität ist immer dann zu prüfen, wenn mehrere Einflussfaktoren, bzw. Prädiktoren, gleichzeitig in einem multivariaten Modell analysiert werden ([206](#)).

Multikollinearität bedeutet, dass im Modell die Prädiktoren linear und hoch miteinander korrelieren (215). Man versteht darunter, dass die Ausprägung eines Prädiktors die Ausprägung eines anderen Prädiktors, bzw. anderer Prädiktoren bestimmt. Dies würde bedeuten, dass ein Prädiktor eine lineare Funktion eines anderen wäre und somit durch ihn ersetzt werden könnte. In diesem Falle wäre die statistische Unabhängigkeit der Prädiktoren untereinander nicht gegeben, eine weitere Grundvoraussetzung der Cox Regressionsanalyse.

Ziel der Cox Regressionsanalyse ist es eine Modellgleichung zu ermitteln, in der die abhängige Variable durch die Regressionskoeffizienten möglichst weniger Prädiktoren vorhergesagt werden kann. Dabei sollte jeder Regressionskoeffizient ein unabhängiges Maß für die Änderung der abhängigen Variable darstellen. Ändert sich der Wert eines Prädiktors, sollten die Regressionskoeffizienten der anderen Prädiktoren konstant bleiben (195). Diese Unabhängigkeit ist bei Multikollinearität nicht gegeben.

Die Nutzbarkeit eines Cox Regressionsmodells in dem Multikollinearität unter den Prädiktoren vorliegt kann stark eingeschränkt sein. Bedingt durch eine zu hohe Varianz der Parameterschätzer (- 2 Log-Likelihood, bzw. Chi-Quadrat) können Konfidenz- und Signifikanzmaße der Parameter inkorrekt sein (216). Einflüsse der Prädiktoren können aufgrund unplausibler Regressionskoeffizienten falsch modelliert sein, was zu Fehlaussagen des Modells führen kann (217).

Besonders bei p-Wert basierten Modellentwicklungsprozessen wie Backward- und Forward-Selektion (s .u.) können inkorrekte Signifikanzmaße zu Problemen führen. Wird der p-Wert beispielsweise zu hoch geschätzt, sodass er oberhalb der Ausschluss- bzw. Einschlussgrenze (PIN, POUT) liegt, werden Modelle mit tendenziell zu wenig Prädiktoren geschätzt.

Ein erster Schritt zur Vermeidung von Multikollinearität ist bereits mit der inhaltlichen Auswahl potentieller Prädiktoren getan. Prädiktoren ähnlicher Aussagequalität, beispielsweise Körpergewicht und BMI, sollten von vorn herein nicht gemeinsam als vermeintlich unabhängige Prädiktoren in einem Modell analysiert werden.

Der Untersuchung auf Multikollinearität sollte die Analyse bivariater Interkorrelation vorausgehen (203). Methodisch sind diese Analysen den Korrelationsanalysen zuzurechnen, deren Ziel es ist Korrelations- bzw. Assoziationsmaße für ein Variablenpaar zu bestimmen. Die Zulässigkeit der konkreten Testverfahren ist abhängig von den Skalenniveaus der zu untersuchenden Variablen.

Im Rahmen dieser Studie wurde zur Korrelationsanalyse zweier metrischer (nicht normalverteilter) Prädiktoren das Korrelationsmaß Spearman ( $r$ ), eines metrischen und eines ordinal stetigen Prädiktors das Korrelationsmaß Spearman ( $r$ ), eines metrischen und eines ordinal diskreten Prädiktors die Assoziationsmaße Gamma ( $G$ ) und Somers ( $d$ ), eines metrischen und eines nominalen Prädiktors das Assoziationsmaß Eta ( $\eta$ ), zweier ordinal stetiger Prädiktoren das Korrelationsmaß Spearman ( $r$ ), eines ordinal stetigen und eines ordinal diskreten Prädiktors die Assoziationsmaße Gamma ( $G$ ) und Somers ( $d$ ), eines ordinal stetigen und eines nominalen Prädiktors das Assoziationsmaß Cramers ( $V$ ), zweier ordinal diskreter Prädiktoren die Assoziationsmaße Gamma ( $G$ ) und Somers ( $d$ ), eines ordinal diskreten und eines nominalen Prädiktors das Assoziationsmaß Cramers ( $V$ ) und zweier nominaler Prädiktoren das Assoziationsmaß Phi ( $\phi$ ) bestimmt. Als Grenzwert positiver bivariater Interkorrelation wurde 0,7 bzw. -0,7 festgelegt (198).

Multikollinearität kann innerhalb der Korrelationsmatrix durch dimensionsunabhängige und dimensionsabhängige Maße exploriert werden. Zu den dimensionsunabhängigen Multikollinearitätsmaßen gehören Toleranzwerte, bzw. Varianzinflationsfaktoren. Zu den dimensionsabhängigen Multikollinearitätsmaßen



gehören Eigenwerte, Konditionsindices und Varianzanteile. Diese Maße können mittels SPSS ermittelt werden, indem man das dem Cox Regressionsmodell entsprechende lineare Regressionsmodell aufstellt. Dieses Vorgehen ist deshalb zulässig, weil nur die Maße für den Zusammenhang zwischen den Prädiktoren ermittelt werden, die abhängige Variable ist irrelevant (195). Die Proportionalität der Hazards der Prädiktoren über die Zeit wurde bereits an übergeordneter Stelle im Modell analysiert.

Varianzinflationsfaktor und Toleranzwert sind Maße für die Linearität zwischen Prädiktoren. Der Varianzinflationsfaktor (*VIF*) basiert auf dem quadrierten Korrelationskoeffizienten ( $R_i^2$ ) eines Prädiktors auf alle anderen Prädiktoren und ist definiert als  $VIF = 1 / (1 - R_i^2)$  (218). Je größer ein linearer Zusammenhang zwischen den Prädiktoren, desto deutlicher strebt  $R_i^2$  gegen 1, desto größer wird der Varianzinflationsfaktor. Ab einem Wert von 10 gelten Varianzinflationsfaktoren als Hinweis auf Multikollinearität (219). Der Toleranzwert entspricht dem direkten Kehrwert von *VIF* und kann als Varianzanteil eines Prädiktors im Modell interpretiert werden, der nicht durch die anderen Modellprädiktoren erklärt wird (195).

Eigenwerte der Korrelationsmatrix der Prädiktoren weisen darauf hin, ob und wie viele Dimensionen zwischen den Prädiktoren vorliegen. Eigenwerte  $< 0,010$  sind Hinweise auf Multikollinearität. Konditionsindices sind die Quadratwurzel des Verhältnisses des größten Eigenwerts zum kleinsten Eigenwert innerhalb der Korrelationsmatrix. Ab einem Wert von 30 gelten Konditionsindices als Hinweis auf Multikollinearität (213). Welche Variablen voneinander linear abhängig sind, kann durch Bestimmung der Varianzanteile der Parameterschätzer zum jeweiligen Eigenwert bestimmt werden. Ab einem Wert von 0,50 kann davon ausgegangen werden, dass betreffender Prädiktor zur Multikollinearität im Modell beiträgt (217).

Zur Priorisierung der genannten Verfahren empfiehlt Schendera (195) zunächst die Varianzinflationsfaktoren der Prädiktoren zu beurteilen. Nur bei hohen Varianzinflationsfaktoren mit Hinweis auf Multikollinearität sollten zusätzlich Eigenwerte, Konditionsindices und Varianzanteile der Prädiktoren beurteilt werden. Diesem Ansatz wurde in dieser Studie nachgegangen.

Wird Multikollinearität im Cox Regressionsmodell aufgedeckt, gilt es zunächst die involvierten Prädiktoren inhaltlich untereinander und bezüglich der Zielgröße zu prüfen. Eine Korrektur allein auf Basis statistischer Methoden ist nicht angezeigt. Erkenntnisse über die Art der Multikollinearität sind wegweisend für die Wahl des Korrekturmodus.

Korrelierende Prädiktoren können aus dem Modell entfernt werden. Von einer Gruppe korrelierender Prädiktoren kann ein Prädiktor als Stellvertreter im Modell verbleiben und die anderen Prädiktoren können entfernt werden. Ebenso kann man eine solche Gruppe korrelierender Prädiktoren in einem Score zusammenfassen.

Weiterhin ist es möglich mittels einer Partial-Regression oder Hauptkomponentenanalyse Komponenten zu ermitteln, die anstelle der Modellprädiktoren in das Modell übernommen werden. In diesen Analysen werden die korrelierenden, ursprünglichen Modellprädiktoren durch Linearkombination komplett neu strukturiert (203).

Im Falle von zwei nahezu perfekt miteinander korrelierenden Prädiktoren können zwei getrennte Modellansätze mit jeweils einem der Prädiktoren analysiert werden.

Bei zwei hoch miteinander korrelierenden Prädiktoren, für welche aus inhaltlichen Gründen angenommen werden kann, dass ihr Korrelationsverhältnis über den Beobachtungszeitraum hinweg konstant ist, kann dieses

empirische Verhältnis in Form einer geeigneten Gewichtung in die Modellgleichung miteinbezogen werden ([213](#)).

Weglassen, Zusammenfassen und die gruppierte Betrachtung korrelierender Prädiktoren haben häufig einen weiteren erwünschten Modelleffekt, sie führen alle zur Prädiktorreduktion im Sinne der EPV (s. o.).

#### **2.6.2.12 Analyse der fehlenden Werte**

Fehlende Werte in einem Datensatz repräsentieren die Abwesenheit von Information und sind in der Datenanalyse eher die Regel als die Ausnahme ([220](#)).

Ursachen, Mechanismen und Umgang von bzw. mit fehlenden Werten stehen in direktem Zusammenhang. Ursachen führen zu Mechanismen, welche grundlegend für die Interpretation und den Umgang mit den fehlenden Werten sind. Insofern bedingen Strategien zum Umgang mit fehlenden Werten zunächst die Eruiierung der Ursachen und der Mechanismen ([221](#)).

Die häufigsten Ursachen für fehlende Werte im Rahmen dieser Studie traten apriori auf. Datenverlust kam unter anderem zustande durch unvollständige, teilweise falsche Dokumentation und Archivierung, durch nicht mehr auswertbare Untersuchungsbefunde, z.B. ausgeblichene EKG-Streifen, durch nicht vorhandenes, nicht auffindbares oder unvollständiges koronarangiographisches Filmmaterial, durch frühzeitiges Weiterverlegen der Patienten, hauptsächlich zur bypasschirurgischen Versorgung, durch Kontraindikationen für bestimmte Behandlungsverfahren, beispielsweise die Kontraindikation zur Laevokardiographie bei Aortenklappenstenose, durch fehlende Abschlussbefunde bestimmter Untersuchungen, beispielsweise fehlender TFC bei frustraner Rekanalisation und nicht erhebbarer Follow-Up Status bei z.B. Patienten die im Ausland gemeldet waren.

Mögliche Ursachen für das ex post Fehlen von Werten waren Fehler beim Datenmanagement, wie unvollständige Dateneingabe, versehentliches Löschen eingegebener Werte, Löschen offensichtlich falsch dokumentierter Werte und versehentliches Überschreiben von Werten.

Auch die Folgen der fehlenden Werte für das Cox Regressionsmodell hängen von ihren Ursachen und Mechanismen sowie vom Ausmaß ab. Fehlende Werte können, aufgrund einer möglichen Selektivität, dazu führen, dass der Datensatz der vorhandenen Werte nicht mehr repräsentativ für die Grundgesamtheit ist und so bei Interpretation ein Bias entsteht. Durch fehlende Werte im Modell sinkt dessen statistische Power. Fehlende Werte können die Verteilung von Daten verändern und so die Auswahl anzuwendender Testverfahren beeinflussen. Aufgrund von fehlenden Werten können Rechenoperationen fehlerhaft sein, z.B. Mittelwertbestimmungen. Da verschiedene statistische Prozeduren unterschiedlich mit fehlenden Werten umgehen, kann dies dazu führen, dass Analyseergebnisse auf unterschiedlichen Fallzahlen beruhen. Somit ist die den Analysen zugrunde liegende Datenbasis eine andere, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Frage stellen kann. Man spricht in diesem Falle von Inkommensurabilität der Ergebnisse ([203](#)).

Die im Rahmen einer Cox Regressionsanalyse mittels SPSS zur Anwendung kommende statistische Prozedur im Umgang mit fehlenden Werten hat eine grundlegende Folge. Das für Cox Regressionsmodelle implementierte Verfahren der sog. Complete Case Analyse bewirkt, dass nur die Fälle inferenzstatistisch analysiert wurden, die bezüglich der ausgewählten potentiellen Prädiktoren keine fehlenden Werte aufweisen, d.h. es werden nur komplett vollständige Fälle analysiert. Die Fallzahl des Ausgangsdatsatzes kann dadurch erheblich reduziert werden, so dass die von der EPV-Regel (s. o.) geforderte Mindestfallzahl eventuell nicht gegeben sein kann ([203](#)).

Aus den Ursachen lassen sich die Mechanismen ableiten, die hinter dem Fehlen der Werte stehen. Ob der Vielfältigkeit der Ursachen war in dieser Arbeit die Eruierung dieses Kausalzusammenhangs bereits ein anspruchsvoller Punkt in der Analyse der fehlenden Werte. Unter Mechanismen fehlender Werte versteht man deren systematische Bedeutung und Einordnung im Datensatz. Bei der Systematisierung der Mechanismen werden verschiedene Situationen unterschieden ([222](#)).

Die erste Situation wird als MCAR (Missing Completely at Random, völlig zufällig fehlend) bezeichnet. Es wird angenommen, dass das Fehlen der Werte einer Variablen Y weder von den fehlenden Werten selbst, noch von den vorhandenen Werten der Variable Y abhängt. Fälle mit fehlenden Werten der MCAR-Annahme entsprechen einer Zufallsstichprobe aus der Grundgesamtheit. Die Erklärbarkeit der fehlenden Werte einer Variablen Y muss dementsprechend nicht weiter untersucht werden.

Die zweite Situation wird als MAR (Missing at Random, zufällig fehlend) bezeichnet. Es wird angenommen, dass das Fehlen der Werte einer Variablen Y nicht von den fehlenden Werten selbst, aber von den vorhandenen Werten der Variable Y abhängt. Fälle mit fehlenden Werten der MAR-Annahme entsprechen keiner Zufallsstichprobe aus der Grundgesamtheit. Die Erklärbarkeit der fehlenden Werte einer Variablen Y ist anhand der Werte anderer, vollständiger Modellvariablen möglich.

Die dritte Situation wird als NMAR (Not Missing at Random, nicht zufällig fehlend) bezeichnet. Es wird angenommen, dass das Fehlen der Werte einer Variablen Y nur von den fehlenden Werten selbst, nicht von den vorhandenen Werten der Variable Y abhängt. Fälle mit fehlenden Werten der NMAR-Annahme entsprechen keiner Zufallsstichprobe aus der Grundgesamtheit. Die Erklärbarkeit der fehlenden Werte einer Variable Y ist nur anhand dieser fehlenden Werte selbst möglich.

Ein Diagnosealgorithmus zur Aufdeckung des Mechanismus von fehlenden Werten wurde von Igl beschrieben ([223](#)). Hier soll nur eine Übersicht über die einzelnen vorgeschlagenen Algorithmusschritte dargestellt werden, da ihre konkrete Umsetzung nicht Teil der Methodik dieser Studie war. Es kommen fünf Schritte zur Anwendung: 1. Erstellung einer Indikatormatrix der fehlenden Werte, 2. Berechnung des Anteils fehlender Werte pro Fall und pro Variable, 3. Untersuchung häufig auftretender Muster fehlender Werte, 4. Untersuchung von Gruppenunterschieden basierend auf Indikatorvariablen und 5. Untersuchung von Korrelationen zwischen Indikatorvariablen. Hauptziel dieser Untersuchungen ist das Aufdecken von systematischem Auftreten fehlender Werte.

Die Komplexität des Problems der fehlenden Werte macht deutlich, dass Maßnahmen des Umgangs kein rein technisches Problem sind, welches automatisch softwaregestützt behoben werden sollte. Der Umgang sollte ursachenorientiert erfolgen. Etablierte Möglichkeiten sind das Löschen fehlender Werte, das Rekonstruieren fehlender Werte und das Einbeziehen fehlender Werte in die Analyse.

Beim Vorgang des Löschens fehlender Werte werden zwei Ansätze unterschieden ([222](#)), das listenweise Löschen und das paarweise Löschen.

Das listenweise Löschen kommt im Rahmen multivariater Analysen zur Anwendung. Es werden alle Fälle, die einen fehlenden Wert in einer Modellvariablen aufweisen, als komplette Datenzeile aus der Analyse ausgeschlossen. Dieses Verfahren wird als „Complete Case Analysis“ bezeichnet.

Das paarweise Löschen kommt im Rahmen bivariater Analysen zur Anwendung. Für Wertepaare aus beiden Variablen, in denen ein fehlender Wert enthalten ist, wird die entsprechende Datenzeile aus der Analyse ausgeschlossen. Dieses Verfahren wird als „Available Case Analysis“ bezeichnet.

Das paar- oder listenweise Löschen von Fällen sollte vermieden werden wenn die MCAR-Annahme nicht sicher ist, d.h. wenn die gelöschten Fälle keine Zufallsstichprobe aus der Grundgesamtheit darstellen. Neben einem substantiellen Datenverlust kann die Information der im Datensatz verbleibenden Fälle ohne fehlende Werte systematisch verzerrt sein.

Zur Rekonstruktion von fehlenden Werten gibt es verschiedene Verfahren ([202](#)). Ihnen gemein ist, dass die fehlenden Werte durch im Datensatz plausible Werte ersetzt werden. Plausibilität im Datensatz bedeutet, dass die ersetzten Werte in einer logischen Beziehung zu den vorhandenen Werten stehen. Dies wiederum setzt seinerseits die Plausibilität der vorhandenen Werte voraus ([195](#)).

Die Verfahren können im Rahmen eines Single-Imputation Ansatz oder eines Multiple-Imputation Ansatz zur Anwendung kommen. Beim Single-Imputation Ansatz wird ein fehlender Wert durch einen plausiblen Wert ersetzt, sodass ein vervollständigter Datensatz resultiert. Beim Multiple-Imputation Ansatz wird ein fehlender Wert durch mehrere plausible Werte ersetzt, sodass mehrere vervollständigte Datensätze resultieren deren Ergebnisse dann zusammengefasst werden ([203](#)).

Methodisch lassen sich die Rekonstruktionsverfahren zunächst in inhaltlich-logische und in mathematisch-statistische Ansätze einteilen.

Beispiele für inhaltlich-logische Ansätze sind zum einen die Cold deck-Imputation, bei der alle fehlenden Werte einer Variablen durch eine Konstante ersetzt werden. Zum anderen der zufallsbasierte Ansatz, bei dem alle fehlenden Werten einer Variablen durch einen Zufallswert, gewählt aus einem vordefinierten Werterange, ersetzt werden. Des Weiteren der logische Ansatz, bei dem die fehlenden Werte eines Falls durch logische Verknüpfung der vorhandenen Werte des Falls ersetzt werden, und das stereotypengeleitete Vorgehen, bei dem die fehlenden Werte eines Falls anhand nur weniger vorhandener Werte des Falls approximiert werden ([202](#)).

Mathematische Ansätze sind die univariate Schätzung und die Hot deck-Imputation.

Im Rahmen der univariaten Schätzung werden alle fehlenden Werte einer quantitativen Variable durch den Mittelwert oder den Median der vorhandenen Werte der Variablen ersetzt. Im Falle einer qualitativen Variablen werden alle fehlenden Werte durch den Modus ersetzt. Die Hot deck-Imputation wird auch als multivariate Ähnlichkeit bezeichnet. Sie beruht darauf, dass Datenreihen (Fälle) mit fehlenden Werten anhand von Datenreihen (Fälle) ohne fehlende Werte abgeglichen werden. Dabei wird der Fall als Vorlage genommen, der die meisten Übereinstimmungen bezüglich der vorhandenen Variablen aufweist ([202](#)).

Statistische Ansätze sind Verfahren der multivariaten Schätzung wie das Erwartungs-Maximierung Verfahren (EM Verfahren) und das Regressionsverfahren.

Das EM Verfahren basiert auf zwei Schritten. Im E-Schritt werden mittels geeigneter Schätzverfahren anfängliche Ersatzwerte ermittelt. Im M-Schritt werden diese Ersatzwerte an die Stelle der fehlenden Werte eingesetzt und so lange einer iterativen Schätzfunktion unterzogen, bis sich die Kovarianzmatritzen maximal entsprechen ([202](#)).

Beim Regressionsverfahren wird für jede Variable mit fehlenden Werten eine Gleichung mit allen anderen Variablen als Prädiktoren für die fehlenden Werte aufgestellt. Auf Basis der vorhandenen Daten werden über diese Gleichung die Ersatzwerte geschätzt (202).

Zur Klärung der Zulässigkeit eines Rekonstruktionsverfahrens ist die jeweilige Voraussetzung bezüglich des Mechanismus der fehlenden Werte zu prüfen. Verfahren, die zur Rekonstruktion im Datensatz bereits vorhandene Werte berücksichtigen, verlangen einen MAR-Mechanismus. Verfahren, die fehlende Werte ersetzen ohne bereits vorhandene Werte zu berücksichtigen verlangen einen MCAR-Mechanismus. Sind die verfahrensspezifischen Voraussetzungen erfüllt, sind Multiple-Imputation Ansätze den Ansätzen der Single-Imputation zu bevorzugen (204). Zu bevorzugende Rekonstruktionsverfahren sind multivariate Verfahren wie die Hot deck-Imputation und das EM Verfahren (222).

Verfahren die fehlende Werte in die Analyse mit einbeziehen sind häufig dann geeignet, wenn die Rekonstruktion der fehlenden Werte nicht möglich ist. Fälle mit fehlenden Werten können unterschiedlich kodiert als Zusatzkategorie einer Variablen oder als eine eigenständige, dichotome Kontrollvariablen in die Analyse integriert werden. Eine weitere Möglichkeit ist, fehlende Werte innerhalb einer Variablen mit Codes zu versehen und sie somit für die Analyse zu definieren. Das Einfügen solcher zusätzlicher Kategorien für fehlende Werte kann zu den Single-Imputation Ansätzen gerechnet werden, da ebenfalls nur ein kompletierter Datensatz resultiert (203). Ein aufwendigeres Verfahren fehlende Werte in die Analyse einzubeziehen ist das Pattern-Mixture-Modell (224). Es werden verschiedene Muster von Missings in einer Prädiktorvariablen zusammengefasst und auf Einfluss geprüft.

Um den Einfluss des gewählten Verfahrens für den Umgang mit fehlenden Werten im Modell bemessen zu können, wird geraten mehrere Modellansätze unterschiedlicher Verfahren zu erheben und deren Ergebnisse miteinander zu vergleichen (225).

Da der Diagnosealgorithmus zur Aufdeckung des Mechanismus von fehlenden Werten nach Wirtz (s. o.) nicht in SPSS implementiert war und auch sonst nicht zur Verfügung stand, wurden die Mechanismen der fehlenden Werte innerhalb der potentiellen Prädiktorvariablen inhaltlich-logisch beurteilt. Dabei konnte zum einen retrospektiv nicht sicher evaluiert werden, was die Ursache für die fehlenden Werte der einzelnen Prädiktoren war, zum anderen stellte sich bei der Analyse heraus, dass mehrere Mechanismen pro Prädiktor vorlagen. Bei manchen Prädiktoren, beispielsweise bei dem Prädiktor cTFC, kamen fehlende Werte vor, die der NMAR-Annahme zugeordnet werden mussten. Fälle mit fehlenden Werten aufgrund von frustraner Rekanalisation beispielsweise stellten keine Zufallsstichprobe aus der Grundgesamtheit dar.

Um für alle Prädiktoren gleich im Umgang mit den fehlenden Werten zu verfahren, wurde sich dafür entschieden, die fehlenden Werte deskriptiv in die Analyse miteinzubeziehen. Fehlende Werte eines Prädiktors wurden bei ermittelbarer Ursache in entsprechende Kategorien erklärter fehlender Werte eingeteilt. Alle fehlenden Werte eines Prädiktors deren Ursache retrospektiv nicht ermittelbar war, wurden jeweils der Kategorie nicht erklärter fehlender Werte, „Missings“ zugeordnet.

#### **2.6.2.13 Spezifikation des korrigierten Modellkollektivs**

Nach Durchführung aller Voranalysen zur inhaltlich–theoriegeleiteten und formell–statistischen Modellspezifikation wurde der Modelldatensatz fall- und variablenweise korrigiert. Resultat war ein korrigiertes Modellkollektiv.

#### 2.6.2.14 Definition des komparativen Modellansatzes

Die Erkenntnisse über die Datenlage aus der Analyse der fehlenden Werte führten zur Entscheidung die Cox Regressionsanalysen in einem komparativen Modellansatz durchzuführen (225). Grundabsicht war es sowohl den inhaltlichen Informationsgehalt des ursprünglichen Datensatzes, als auch den formalen Informationsgehalt zu berücksichtigen.

In einem Datensatz, in welchem weder Imputationsmaßnahmen noch Anpassung der Skalierung der Prädiktoren vorgenommen wird, bleibt der ursprüngliche Informationsgehalt der Daten erhalten. Aber, aufgrund des Verfahrens, der im Rahmen der Cox Regressionsanalyse in SPSS durchgeführten Complete Case Analyse, reduziert sich der Datensatz auf nur die Fälle, bei denen alle für die Modellierung ausgewählten Prädiktoren keine fehlenden Werte enthalten (s. o.). Selbst wenn pro Prädiktor nur wenige Werte fehlen, kann der sich ergebende, reduzierte Datensatz sehr viel kleiner sein als der Ausgangsdatsatz. Folgen für das Cox Regressionsmodell, welches für einen durch die Complete Case Analyse reduzierten Datensatz angewendet wird, können ein auftretender Bias und eine erhöhte Varianz sein (226). Des Weiteren geht prädiktive Power verloren. Die Interpretierbarkeit der Ergebnisse einer solchen Analyse ist nur gegeben, falls das reduzierte Modellkollektiv für den gesamten Datensatz repräsentativ ist (203). Wahrscheinlicher ist jedoch die Annahme eines erzeugten Selektionsbias, welcher kaum retrospektiv zu evaluieren ist und damit die Ergebnisse auf die Grundgesamtheit nicht übertragbar macht (s. o.).

Die Absicht der Berücksichtigung des formalen Informationsgehalts begründet sich als Reaktion auf die in SPSS 12 standardmäßig durchgeführte Complete Case Analyse, im Falle von multivariaten Analysen. Anhand geeigneter Imputationsstrategien können fehlende Werte ersetzt werden, sodass sich der Informationsgehalt des Datensatzes nicht aufgrund unvollständiger Fälle reduziert.

Ziel der Imputation im Rahmen dieser Analysen war es die fehlenden Werte vollständig zu ersetzen, sodass die maximale Fallzahl des korrigierten Modellkollektivs erhalten blieb. Gleichzeitig, um die Folgen der Imputation bewerten zu können, wurden fehlende Werte nur deskriptiv ersetzt, da sie innerhalb der Prädiktoren von den ursprünglichen Prädiktorwerten getrennt beurteilbar bleiben sollten. Deskriptiv ersetzen meinte den fehlenden Wert durch einen dies anzeigenden Indikator zu ersetzen. Dieses Verfahren wird laut Muche (203), der Methodik der Single Imputation zugerechnet.

Fehlende Werte qualitativer Prädiktoren wurden gemäß diesen Prinzipes durch eine oder mehrere Kategorien fehlender Werte ersetzt. Konnte die Ursache des Fehlens von Werten inhaltlich ermittelt werden, wurden diese entsprechend erklärend kategorisiert. Ein Beispiel hierfür ist das Kategorisieren von fehlenden Werten des Prädiktors LVEF, welche aufgrund von Kontraindikationen zur Laevokardiographie nicht erhoben werden konnten. War die Ursache des Fehlens von Werten innerhalb von Prädiktoren nicht zu ermitteln, wurden diese pro Prädiktor zusammengefasst als nicht erklärte „Missings“ kategorisiert.

Fehlende Werte quantitativer Prädiktoren wurden nicht, wie auch im Rahmen der Single Imputation möglich durch den Mittelwert oder den Median der vorhandenen Werte des Prädiktors ersetzt. Nachteile eines solchen Verfahrens sind die Veränderung des ursprünglichen Informationsgehalts des Prädiktors, ein dadurch bedingter Bias bei der Schätzung der Regressionskoeffizienten sowie eine Verringerung seiner Varianz (226). Quantitative Prädiktoren wurden kategorisiert und nach obigem Prinzip wurden fehlende Werte pro Prädiktor zusammengefasst als „Missings“ kategorisiert.

Nachteile des Single Imputation Ansatzes sind die steigende Anzahl an zu schätzenden Regressionskoeffizienten im Modell aufgrund der zusätzlichen Prädiktorkategorien der fehlenden Werte. Dies führt zu einer Verringerung der EPV (203). Man bezeichnet den Zustand, wenn relativ zur Fallzahl die Anzahl an Prädiktorkategorien sehr hoch ist als Sparseness (203). Dieser Zustand sollte vermieden werden. Des Weiteren reduziert sich aufgrund der notwendigen Kategorisierung das metrische Skalenniveau quantitativer Prädiktoren auf ein nominales Skalenniveau.

Um sowohl den Vor-, als auch den Nachteilen beider Modellansätze gerecht zu werden, sollte sich nicht prospektiv für einen Ansatz entschieden werden, und der andere unberücksichtigt bleiben. Vielmehr sollten beide Ansätze in getrennten Modellen parallel analysiert werden um die Ergebnisse retrospektiv zu vergleichen und zu evaluieren. Die folgenden Cox Regressionsanalysen wurden aufgrund dieser Absicht in zwei komparativen Modellen durchgeführt. Es wurden ein Complete Case Modellansatz und ein Single Imputation Modellansatz schrittweise, nebeneinander analysiert.

#### **2.6.2.15 Darstellung der potentiellen Prädiktoren in Complete Case Modellansatz und im Single Imputation Modellansatz**

Eine Übersicht der Darstellung der potentiellen Prädiktoren in beiden Modellansätzen ist im Anhang zu finden (Anhang 21, Tabelle 11).

Quantitative potentielle Prädiktoren wurden im Complete Case Modellansatz in metrischer Weise anhand ihrer gängigen SI-Einheiten dargestellt.

Im Single Imputation Modellansatz war es aufgrund des Einbezugs fehlender Werte notwendig eine Kategorisierung quantitativer potentieller Prädiktoren vorzunehmen. Das Skalenniveau wurde dementsprechend von metrisch auf nominal geändert. Zu diesem Zweck wurde im Wertespektrum der quantitativen potentiellen Prädiktoren jeweils eine optimale Cut–Off Wert Bestimmung durchgeführt. Mittels einer ROC-Analyse (receiver operating characteristic) wurde zu jedem Wert eines Prädiktors der entsprechende Sensitivitätswert und Spezifitätswert (bzw.  $1 - \text{Spezifitätswert}$ ), bezüglich der dichotomen Zielgröße Patient verstorben / Patient nicht verstorben, bestimmt. Aus jedem Sensitivitäts-Spezifitätspaar wurden der Youden-Index und ein zweiter Kontrollindex bestimmt. Der Youden-Index errechnete sich nach der Formel:  $\text{Youden-Index} = \text{Sensitivität} - \text{Spezifität} + 1$  (227). Der Kontrollindex errechnete sich nach der Formel:  $\text{Kontrollindex} = (\text{Sensitivität} + \text{Spezifität}) * 0,5$  (228). Der Wert aus dem Wertespektrum eines potentiellen quantitativen Prädiktors, für den Spezifität und Sensitivität einen maximalen Youden-Index ergaben, wurde als der optimale Cut–Off Wert des Prädiktors definiert. In einem Liniendiagramm pro Prädiktor, in welchem das Spektrum der ermittelten Youden-Indices gegen das Wertespektrum aufgetragen wurde, kamen diese optimalen Cut–Off Werte grafisch als „peak“ zur Darstellung. Anhand ihrer jeweiligen optimalen Cut–Off Werte wurden die potentiellen quantitativen Prädiktoren dichotomisiert. Die erste Kategorie lag unter dem Cut–Off Wert, die zweite Kategorie lag über dem Cut–Off Wert. Fehlende Werte der potentiellen kategorisierten quantitativen Prädiktoren wurden als weitere Kategorie „Missings“ hinzugefügt.

Qualitative potentielle Prädiktoren wurden in beiden Modellansätzen zum einen in dichotomer Form dargestellt. Am Beispiel des Prädiktors „Status des Diabetes mellitus“ wurden zwei Zustände beschrieben, ein positiver Status, falls Diabetes mellitus für den Patienten bekannt war oder neu diagnostiziert wurde, oder ein negativer Status, falls Diabetes mellitus für den Patienten nicht bekannt war. Im Falle von mehrkategorialen potentiellen



Prädiktoren zum anderen, wie beispielsweise der Killip Klassifikation, wurden die in der Literatur beschriebenen Einteilungen angewendet. Im Single Imputation Modellansatz wurden auch diesen Variablen entsprechende Kategorien fehlender Werte hinzugefügt.

Beim Vorgang der Kategorisierung galt es das Phänomen der „Sparseness“ zu beachten. Sparseness tritt dann in einem multivariaten Modell auf, wenn relativ zur Fallzahl die Gesamtzahl an Prädiktorkategorien zu hoch ist (s. o.), d.h. wenn einzelne Prädiktoren zu viele Kategorien enthalten. Dies führt dazu, dass die Fallzahl pro Kategorie gering sein kann, und damit auch die Eventraten. Dies hat unter Umständen negative Auswirkung auf die Stabilität und damit auch auf die Repräsentativität der modellierten Risikoschätzer (203).

#### 2.6.2.16 Die univariate Cox Regressionsanalyse

Bei der univariaten Cox Regressionsanalyse wurde der Einfluss eines jeden potentiellen Prädiktors auf die Zielgröße einzeln untersucht. Dieser Modellschritt diente einerseits weiterhin der Prädiktorreduktion, da nur univariat signifikante Prädiktoren in die multivariate Cox Regressionsanalyse eingingen. Andererseits konnte das Maß des Einflusses einzeln für jeden Prädiktor betrachtet werden.

Zeitvariable war die Follow-Up Zeit bzw. die Überlebenszeit, Zielgröße die Variable „Patient verstorben“. Das Zielereignis, der Tod eines Patienten, wurde mit „1“ kodiert. Für qualitative potentielle Prädiktoren musste die erste oder die letzte Kategorie als Referenzkategorie ausgewählt werden. Als Kontrastmethode wurde die Indikatormethode ausgewählt, bei welcher die Kontraste das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Kategoriezugehörigkeit kennzeichneten. Die Referenzkategorie wurde damit in der Kontrastmatrix als Zeile mit Nullen dargestellt. Zusätzlich wurde, im Falle von qualitativen potentiellen Prädiktoren, eine Kaplan–Meier-Kurve mit separaten Linien für die einzelnen Prädiktorkategorien dargestellt. Zum Regressionskoeffizienten wurde das 95 % CI angefordert.

Zur Beurteilung der univariaten Eignung eines potentiellen Prädiktors für multivariate Analysen, wurden HR, 95 % CI und der p-Wert der univariaten Cox Regressionsanalyse herangezogen. Hauptkriterium für den Ein- oder Ausschluss eines potentiellen Prädiktors in die multivariaten Analysen war das CI. Zusätzlich wurden die entsprechenden Signifikanzwerte mitbeurteilt. Statistische Signifikanz galt ab einem p-Wert von  $< 0,200$  (229). Diese relativ hohe Grenze wurde gewählt um univariat nur schwach signifikante Prädiktoren nicht zu früh aus dem Modell zu entfernen. In der folgenden multivariaten Analyse hätte ihr Einfluss in Kombination mit den anderen Prädiktoren wieder steigen können (230). Der übliche Grenzwert von  $p < 0,050$  gilt an dieser Stelle des Modells als zu restriktiv (231). Im Falle von Prädiktoren mit mehreren Kategorien wurde die multivariate Eignung unter Abwägung der Analyseergebnisse der einzelnen Kategorien gegeneinander getroffen.

Die Ergebnisse der univariaten Prädiktoranalysen wurden für jeden Modellansatz grafisch als Hazard-Ratio-Plots (HR-Plots) dargestellt.

In der univariaten Cox Regressionsanalyse statistisch signifikante potentielle Prädiktoren galten im weiteren Modell als univariat signifikante Prädiktoren.

#### 2.6.2.17 Die multivariate Cox Regressionsanalyse

Für jeden der beiden Modellansätze stellten die univariat signifikanten Prädiktoren Grundlage der multivariaten Cox Regressionsanalyse dar. Auch dieser Schritt diente weiterhin der Prädiktorreduktion.



Die gleichzeitige multivariate Analyse mehrerer Prädiktoren im selben Modell bewirkt eine gegenseitige Adjustierung. Prädiktoren, deren starker Einfluss auf die Zielgröße bei univariater Betrachtung statistisch signifikant ist, können diesen bei multivariater Betrachtung verlieren, da die zusätzlichen Variablen im Modell die gleiche Information bezüglich der Zielgröße liefern können (203). Das Resultat einer multivariaten Cox Regressionsanalyse sind somit voneinander unabhängige Prädiktoren. Bezüglich ihrer HRs spricht man von adjustierten Hazard-Ratios.

In multivariaten Cox Regressionsanalysemodellen können die ausgewählten Prädiktoren nach dem Einschlussverfahren oder nach Verfahren der schrittweisen Prädiktorselektion inferenzstatistisch analysiert werden.

Beim Einschlussverfahren respektive der ENTER-Methode, werden alle ausgewählten Prädiktoren in einem Schritt auf einmal in das Modell aufgenommen. Dieses Verfahren wird zum einen als Übersichtsanalyse durchgeführt, zum anderen kommt es zur Anwendung wenn das prädiktive Potential der ausgewählten Prädiktoren bereits bekannt ist (195). Beachtet werden muss bei diesem Verfahren zusätzlich die EPV-Regel.

Verfahren der schrittweisen Prädiktorselektion können als Rückwärtsselektion, bzw. BACKWARD-Methode, oder als Vorwärtsselektion, bzw. FORWARD-Methode, durchgeführt werden. Den Methoden können verschiedene statistische Verfahren zugrunde liegen, wie beispielsweise die Score-Statistik, die Wald-Statistik oder die Likelihood-Quotienten-Statistik. Zur Anwendung in dieser Studie kam die Likelihoodstatistik (206). Verfahren der schrittweisen Prädiktorselektion kommen dann zum Einsatz, wenn das prädiktive Potential der ausgewählten Prädiktoren unklar ist und ein effizientes Prognosemodell mit wenigen Prädiktoren ermittelt werden soll (195).

In beiden Verfahren werden vor der Analyse p-Wert basierende Kriterien für den Verbleib eines Prädiktors im Modell respektive für die Aufnahme eines Prädiktors in das Modell, definiert.

Im Falle der Rückwärtsselektion wird ein Ausschluss p-Wert (POUT) definiert. Dieser gibt das statistische Signifikanzniveau an, welches ein Prädiktor im Modell nicht überschreiten darf. Im ersten Schritt werden alle ausgewählten Prädiktoren auf einmal in das Modell aufgenommen. In den folgenden Schritten werden die Prädiktoren nacheinander auf Ausschluss getestet. Pro Schritt wird jeweils der Prädiktor mit dem höchsten p-Wert ausgeschlossen. Nach jedem Schritt wird das Modell erneut berechnet. Liegt kein p-Wert der Prädiktoren im Modell mehr oberhalb des definierten statistischen Signifikanzniveaus stoppt die Rückwärtsselektion (195).

Im Falle der Vorwärtsselektion wird ein Einschluss p-Wert (PIN) definiert. Dieser gibt das statistische Signifikanzniveau an, welches ein Prädiktor im Modell nicht überschreiten darf. Die einzelnen Prädiktoren werden Schritt für Schritt nacheinander in das Modell aufgenommen. Pro Schritt wird jeweils der Prädiktor mit dem niedrigsten p-Wert aufgenommen. Nach jedem Schritt wird das Modell erneut berechnet. Liegt kein p-Wert der Prädiktoren mehr unterhalb des definierten statistischen Signifikanzniveaus stoppt die Vorwärtsselektion (195).

Als iteratives Verfahren kann die Anzahl maximaler Iterationsschritte für beide Selektionsverfahren festgelegt werden.

Die Rückwärtsselektion erlaubt im Gegensatz zur Vorwärtsselektion eine Rangreihe der Variablen mit der größten Varianzaufklärung zu identifizieren, unter teilweiser Berücksichtigung möglicher Wechselwirkungen (232). Sie sollte auch deshalb bevorzugt werden, da sie im Gegensatz zur Vorwärtsmethode bei der Prüfung von

Interaktionen erster Ordnung beginnt und somit nicht das Risiko des voreiligen Ausschlusses von potentiellen Suppressorvariablen besteht (195). Weitere Vorteile der Rückwärtsselektion sind ein geringerer Bias bei der Parameterschätzung und eine bessere Berücksichtigung von Multikollinearitäten (232).

Zur Überprüfung der Modellstabilität sollten mehrere Verfahren gleichzeitig eingesetzt werden. Es lässt sich so vergleichen, in wie weit die einzelnen Selektionsverfahren Einfluss auf die Modellbildung haben (229).

Um dieser Forderung gerecht zu werden, kamen in beiden Modellansätzen, dem Complete Case Modellansatz und dem Single Imputation Modellansatz, sowohl das Einschlussverfahren als auch die Verfahren der schrittweisen Prädiktorselektion zur Anwendung. Referenzverfahren war die Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik. Als Vergleichsverfahren kamen das Einschlussverfahren und die Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik zur Anwendung. Das statistische Signifikanzniveau für den Ausschluss (POUT) bzw. für den Einschluss (PIN) wurde auf 0,050 festgelegt. Die Anzahl maximaler Iterationsschritte wurde auf 20 festgelegt.

Die weiteren Einstellungen entsprachen denen der univariaten Cox Regressionsanalyse. Kaplan–Meier-Kurven wurden nicht dargestellt.

#### **2.6.2.18 Die Best-Subset Cox Regressionsanalyse**

Die Best-Subset Cox Regressionsanalyse stellte den letzten Schritt der multivariaten Modellspezifikation dar und folgte auf die Verfahren der schrittweisen Prädiktorselektion. Ergebnis des iterativen Selektionsprozesses waren die adjustierten, statistisch signifikanten Prädiktoren. Diese Prädiktoren wurden in einer weiteren Cox Regressionsanalyse nach dem Einschlussverfahren analysiert. Die Ergebnisse stellten das Endmodell des jeweiligen Modellansatzes dar.

Die Einstellungen wurden entsprechend der multivariaten Cox Regressionsanalyse vorgenommen. Grafisch wurden die Endmodelle, sowohl des Complete Case Modellansatzes als auch des Single Imputation Modellansatzes, mittels HR-Plots dargestellt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Statistik

#### 3.1.1 Das Patientenkollektiv

Anhand der Grundpatientendaten aus den Herzkatheterbefunden wurde, nach Überprüfung der Einschlusskriterien, ein Grundkollektiv aus 2309 konsekutiven Patienten (522 Zielereignisse) bestimmt. Alle Patienten wurden zwischen 2000 und 2006 im Herzkatheterlabor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck zur Koronardiagnostik / -intervention bei AMI

aufgenommen.

Von diesem Grundkollektiv wurden 1205 Patienten (336 Zielereignisse) ausgeschlossen, da sie im Verlauf kein Langzeit-EKG erhalten hatten. 13 Patienten (0 Zielereignisse) wurden ausgeschlossen, da für sie kein Follow-Up Status zu erheben war. 28 Patienten (9 Zielereignisse) wurden ausgeschlossen, da kein koronarangiographisches Filmmaterial für diese Patienten dokumentiert war. 12 Patienten (7 Zielereignisse) wurden ausgeschlossen, da koronarangiographisches Filmmaterial zwar dokumentiert, aber nicht auffindbar war. 1 Patient (0 Zielereignisse) wurde ausgeschlossen, da das entsprechende koronarangiographische Filmmaterial unvollständig dokumentiert war. Somit ergab sich ein Modellkollektiv von 1050 Patienten (170 Zielereignisse).

Die Modellvoraussetzungsanalysen hatten zur Folge, dass zwei weitere Patienten (0 Zielereignisse) im Verlauf ausgeschlossen wurden. Das resultierende korrigierte Modellkollektiv bestand aus 1048 Patienten (170 Zielereignisse). (Abb. 27)

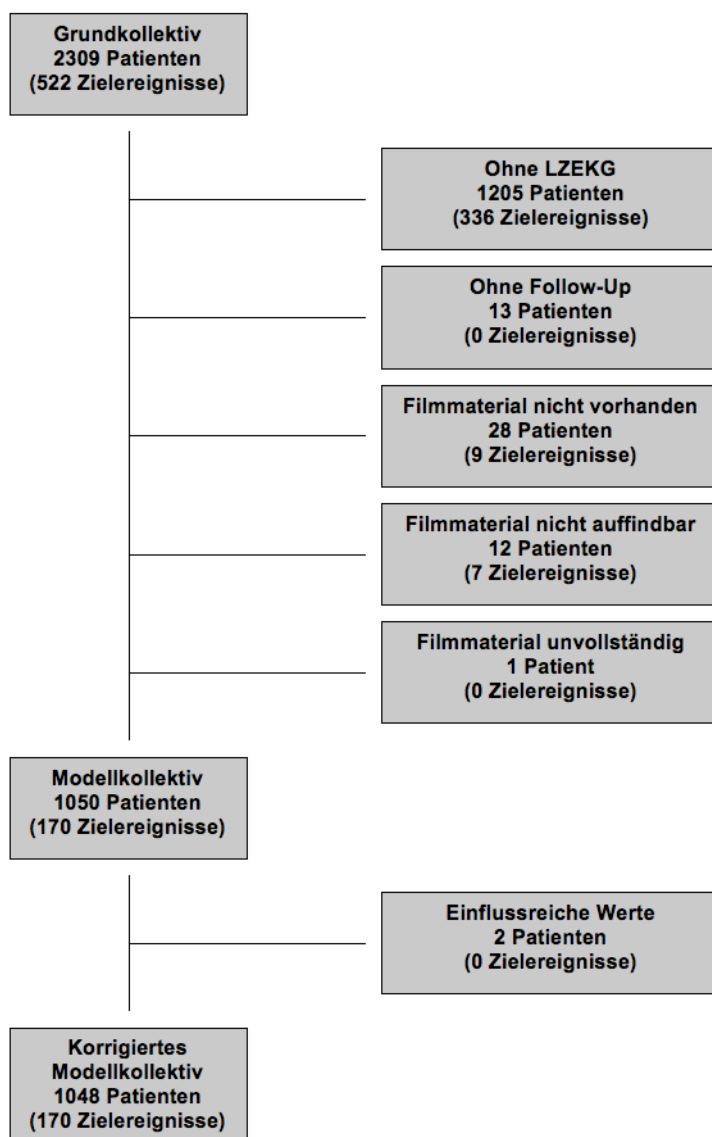


Abb. 27 Spezifikation des Patientenkollektivs

### 3.1.2 Grundcharakteristika des Patientenkollektivs und Deskription der potentiellen Prädiktoren

Die Ergebnisse der Modellpunkte der allgemeinen Deskription erhobener Variablen und der speziellen Deskription potentieller Prädiktoren, werden zusammengefasst dargestellt.

Folgende deskriptive Verfahren wurden für das Modellkollektiv (Abb. 33) von 1050 Patienten (170 Zielereignisse) durchgeführt:

Eine umfangreiche Tabelle (Anhang 8, Tabelle 2) aller erhobenen Grunddaten der Patienten ist im Anhang dargestellt. Die Auflistung in den Spalten erfolgte zum einen für die Gesamtpatientenzahl ( $n = 1050$ ), zum anderen getrennt nach nicht verstorbenen ( $n = 880$ ) und verstorbenen Patienten ( $n = 170$ ). In der letzten Spalte der Tabelle wurde der  $p$ -Wert für den Vergleich zwischen den Kollektiven der nicht verstorbenen Patienten und der verstorbenen Patienten angegeben. Werte, die kleiner als das festgelegte Signifikanzniveau von 0,050 waren, wurden markiert (\*).

Die Ergebnisse der vorab für, quantitative Variablen, durchgeführten Normalverteilungsanalysen, mittels Kolmogorov–Smirnov–Test, und Homoskedastizitätsanalysen, mittels Levene–Test, sind im Anhang (Anhang 9, Tabelle 3) dargestellt.

Quantitative Variablen wurden in der Grundtabelle als Mittelwert und Standardabweichung, bzw. als Median und Interquartilsabstand dargestellt. Qualitative Variablen wurden als Absolut- und Prozentwert dargestellt, bezogen auf die maximal erhobene Anzahl der jeweiligen Variable.

Im Folgenden werden die, aus der Gesamtheit der Variablen definierten, potentiellen Prädiktoren näher dargestellt.

Grafisch wurden potentielle Prädiktoren als Gegenüberstellung des Kollektivs der nicht verstorbenen Patienten und des Kollektivs der verstorbenen Patienten dargestellt. Quantitative potentielle Prädiktoren in Form von Boxplots, qualitative potentielle Prädiktoren in Form von Piecharts.

Im Boxplot ist der Median des Prädiktors als zentrale horizontale Linie in der Box angegeben, die Box selbst gibt mit ihren horizontalen Begrenzungslinien den jeweiligen IQR an. Die sog. Schnurrhaare markieren in beiden Richtungen den Wert, der noch innerhalb des 1,5 fachen IQR liegt. Ausreißer sind mit einem Kreis markiert und liegen zwischen dem 1,5 und 3 fachen IQR. Extremwerte sind mit einem Stern markiert und liegen jenseits des 3 fachen IQR.

In der Piechart sind die einzelnen Kategorien des betreffenden Prädiktors als Teilstücke, entsprechend ihres prozentualen Anteils an der Gesamtzahl der Prädiktorausprägung, dargestellt.

Zudem wird das Ergebnis der mittelwertsbasierenden Gesamtsignifikanzanalyse pro potentiellen Prädiktor, für den Vergleich der Kollektive der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten angegeben.

### 3.1.2.1 Das Alter bei Infarkt

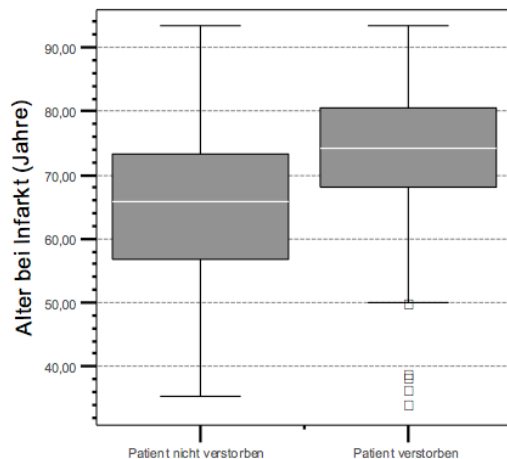


Abb. 28 Boxplot: Das Alter bei Infarkt

Das mediane Alter der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv betrug 67,45 Jahre, mit einem IQR von 16,65 Jahren.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug das mediane Alter 65,75 Jahre, mit einem IQR von 16,48 Jahren. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten 74,25 Jahre, mit einem IQR von 12,52 Jahren (Abb. 28). Der Unterschied war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

### 3.1.2.2 Der Body Mass Index

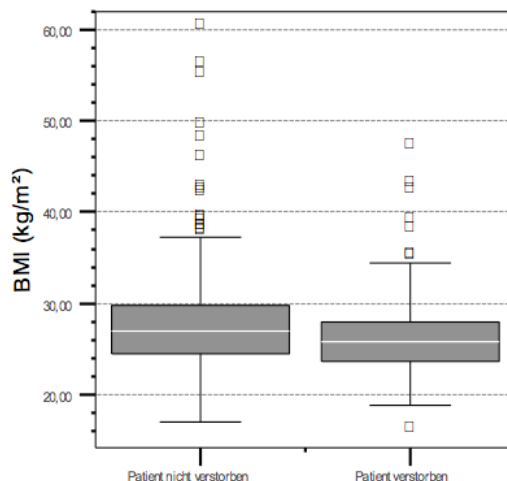


Abb. 29 Boxplot: Body Mass Index

Der mediane BMI der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv betrug 26,73  $\text{kg/m}^2$ , mit einem IQR von 5,02  $\text{kg/m}^2$ .

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug der mediane BMI 26,98  $\text{kg/m}^2$ , mit einem IQR von 5,23  $\text{kg/m}^2$ . Im Kollektiv der verstorbenen Patienten 25,80  $\text{kg/m}^2$ , mit einem IQR von 4,38  $\text{kg/m}^2$  (Abb. 29). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.

### 3.1.2.3 Die Herzfrequenz bei Aufnahme

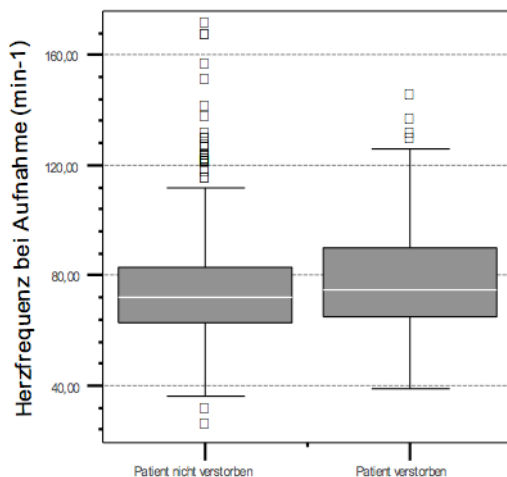


Abb. 30 Boxplot: Herzfrequenz bei Aufnahme

Die mediane HF bei Aufnahme der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv betrug 73,00  $\text{min}^{-1}$ , mit einem IQR von 22,00  $\text{min}^{-1}$ .

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug die mediane HF bei Aufnahme 72,00  $\text{min}^{-1}$ , mit einem IQR von 20,00  $\text{min}^{-1}$ . Im Kollektiv der verstorbenen Patienten 75,00  $\text{min}^{-1}$ , mit einem IQR von 25,00  $\text{min}^{-1}$  (Abb. 36). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,021 signifikant.

### 3.1.2.4 Der linksventrikuläre enddiastolische Druck

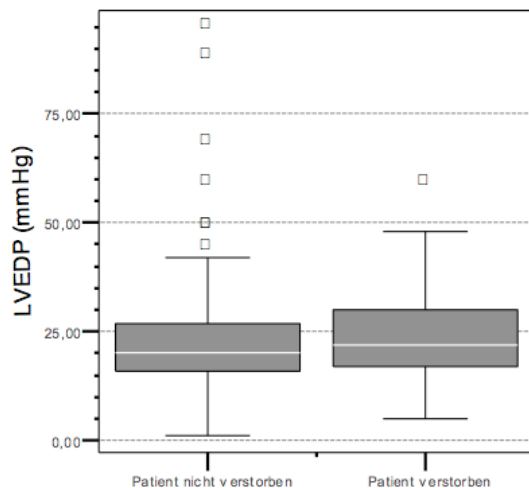


Abb. 31 Boxplot: LVEDP

Der mediane LVEDP der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv betrug 20,00 mmHg, mit einem IQR von 12,00 mmHg.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug der mediane LVEDP 20,00 mmHg, mit einem IQR von 11,00 mmHg. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten 22,00 mmHg, mit einem IQR von 13,00 mmHg (Abb. 31). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,016 signifikant.

### 3.1.2.5 Der plasmatische Troponin T Wert bei Aufnahme

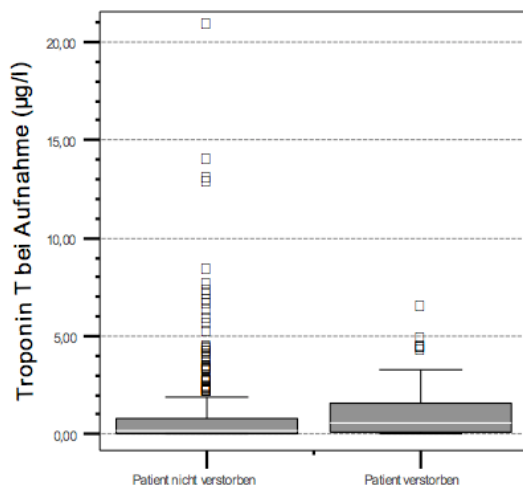


Abb. 32 Boxplot: TnT bei Aufnahme

Der mediane TnT-Wert bei Aufnahme der gesamten Patienten im Modellkollektiv betrug 0,22 µg/l, mit einem IQR von 0,85 µg/l.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug der mediane TnT-Wert bei Aufnahme 0,20 µg/l, mit einem IQR von 0,77 µg/l. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten 0,57 µg/l, mit einem IQR von 1,64 µg/l (Abb. 32). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.

### 3.1.2.6 Der maximale plasmatische Wert der Kreatinkinase

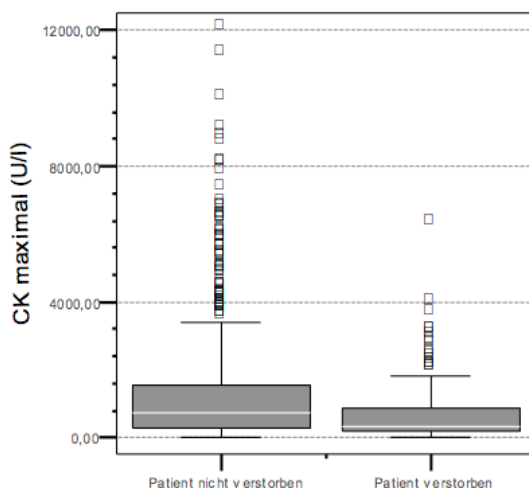


Abb. 33 Boxplot: CK maximal

Der mediane CK-Wert maximal der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv betrug 660,00 U/l, mit einem IQR von 1246,50 U/l.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug der mediane CK-Wert maximal 722,00 U/l, mit einem IQR von 1284,25 U/l. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten 346,00 U/l, mit einem IQR von 717,00 U/l (Abb. 33). Der Unterschied war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

### 3.1.2.7 Der Wert des plasmatischen C-reaktiven Proteins bei Aufnahme

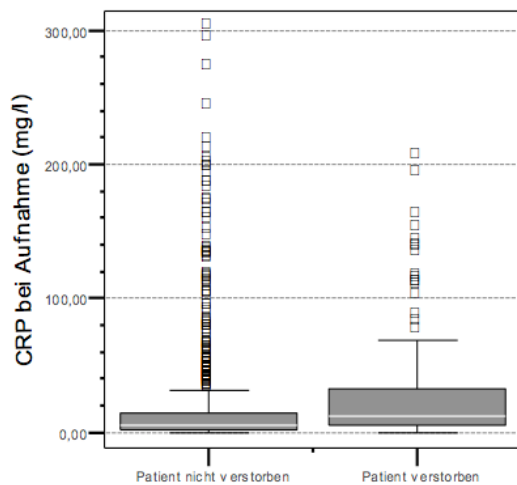


Abb. 34 Boxplot: CRP bei Aufnahme

Der mediane CRP-Wert bei Aufnahme der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv betrug 6,00 mg/l, mit einem IQR von 14,78 mg/l.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug der mediane CRP-Wert bei Aufnahme 5,10 mg/l, mit einem IQR von 12,00 mg/l. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten 12,00 mg/l, mit einem IQR von 27,50 mg/l (Abb. 34). Der Unterschied war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

### 3.1.2.8 Der plasmatische Kreatininwert bei Aufnahme

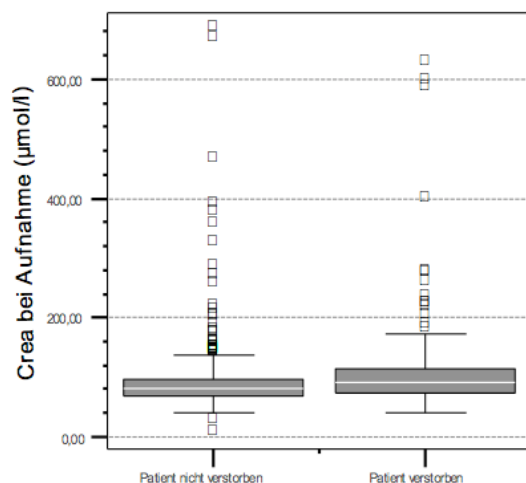


Abb. 35 Boxplot: Crea bei Aufnahme

Der mediane Crea-Wert bei Aufnahme der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv betrug 81,00  $\mu\text{mol/l}$ , mit einem IQR von 31,00  $\mu\text{mol/l}$ .

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug der mediane Crea-Wert bei Aufnahme 80,00  $\mu\text{mol/l}$ , mit einem IQR von 28,00  $\mu\text{mol/l}$ . Im Kollektiv der verstorbenen Patienten 92,00  $\mu\text{mol/l}$ , mit einem IQR von 43,00  $\mu\text{mol/l}$ . (Abb. 35). Der Unterschied war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

### 3.1.2.9 Der Status des Diabetes mellitus

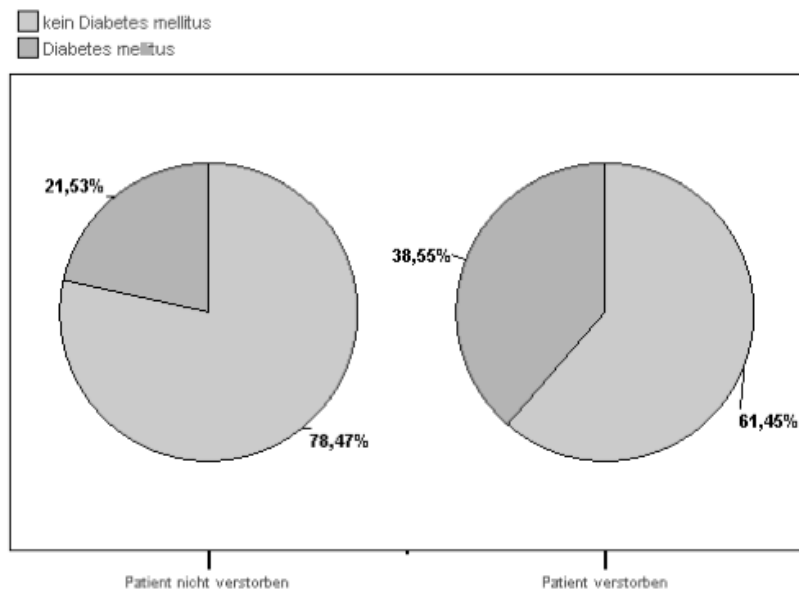


Abb. 36 Piechart: Der Status des Diabetes mellitus

Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status des Diabetes mellitus 166-mal (97,6 %) erhoben werden, wovon 64 Patienten (38,6 %) einen positiven Befund hatten (Abb. 36). Der Unterschied war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

Der Status des Diabetes mellitus der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv konnte 1044-mal (99,4 %) erhoben werden. Davon hatten 253 Patienten (24,2 %) einen positiven Befund.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status des Diabetes mellitus 878-mal (99,8 %) erhoben werden, wovon 189 Patienten (21,5 %)

einen positiven Befund hatten. Im

### 3.1.2.10 Der Status des arteriellen Hypertonus

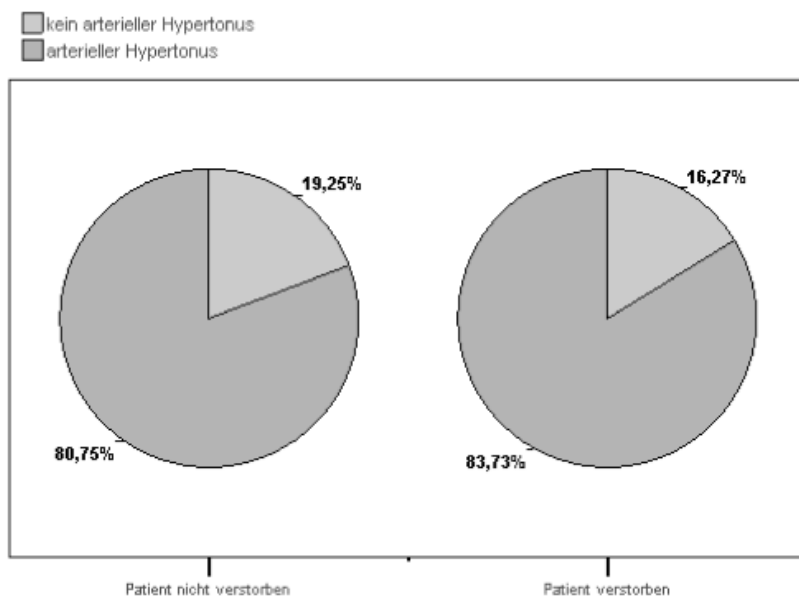


Abb. 37 Piechart: Der Status des arteriellen Hypertonus

Status des arteriellen Hypertonus 166-mal (97,6 %) erhoben werden, wovon 139 Patienten (83,7 %) einen positiven Befund hatten (Abb. 37). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,367 nicht signifikant.

Der Status des arteriellen Hypertonus der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv konnte 1044-mal (99,4 %) erhoben werden. Davon hatten 848 Patienten (81,2 %) einen positiven Befund.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status des arteriellen Hypertonus 878-mal (99,8 %) erhoben werden, wovon 709 Patienten (80,8 %) einen positiven Befund hatten. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der



### 3.1.2.11 Der Zustand nach akutem Myokardinfarkt

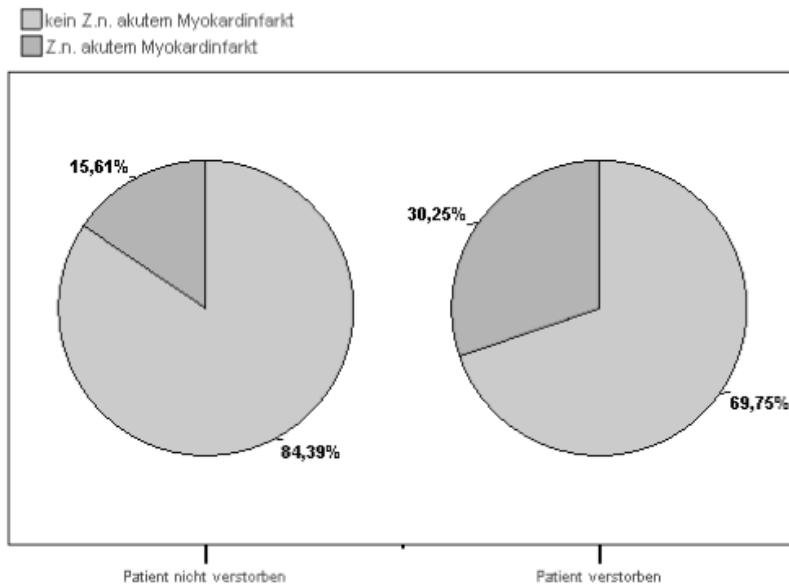


Abb. 38 Piechart: Der Z.n. AMI

n. AMI 162-mal (95,3 %) erhoben werden, wovon 49 Patienten (30,2 %) einen positiven Befund hatten (Abb. 44). Der Unterschied war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

### 3.1.2.12 Ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie

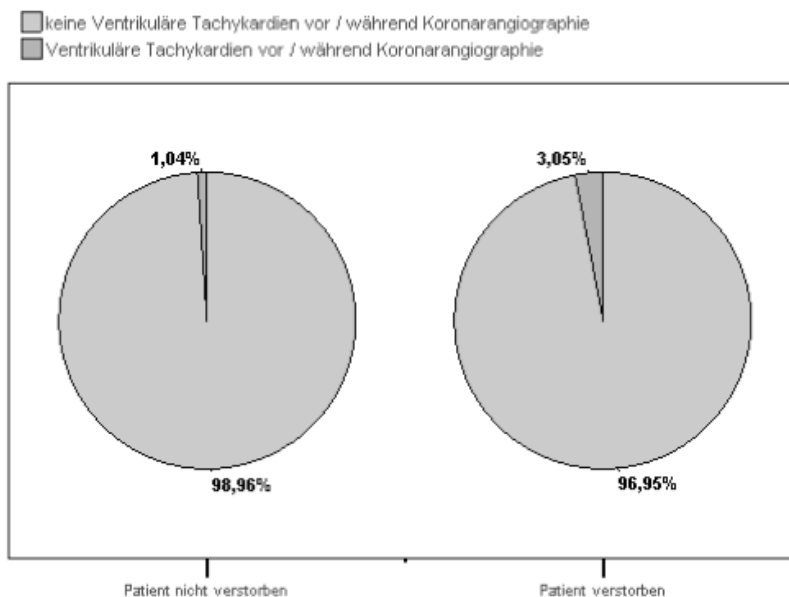


Abb. 39 Piechart: VTs vor oder während Koronarangiographie

Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status der VTs vor oder während Koronarangiographie 164-mal (96,5 %) erhoben werden, wovon 5 Patienten (3,0 %) einen positiven Befund hatten (Abb. 39). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,042 signifikant.

Der Status des Z.n. AMI der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv konnte 1027-mal (97,8 %) erhoben werden. Davon hatten 148 Patienten (17,9 %) einen positiven Befund.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status des Z.n. AMI 865-mal (98,3 %) erhoben werden, wovon 135 Patienten (15,6 %) einen positiven Befund hatten. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status des Z.

Der Status der VTs vor oder während Koronarangiographie der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv konnte 1027-mal (97,8 %) erhoben werden. Davon hatten 14 Patienten (1,4 %) einen positiven Befund.

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status der VTs vor oder während Koronarangiographie 863-mal (98,1 %) erhoben werden, wovon 9 Patienten (1,0 %) einen positiven Befund hatten. Im

### 3.1.2.13 Der Status der koronaren Gefäßerkrankung

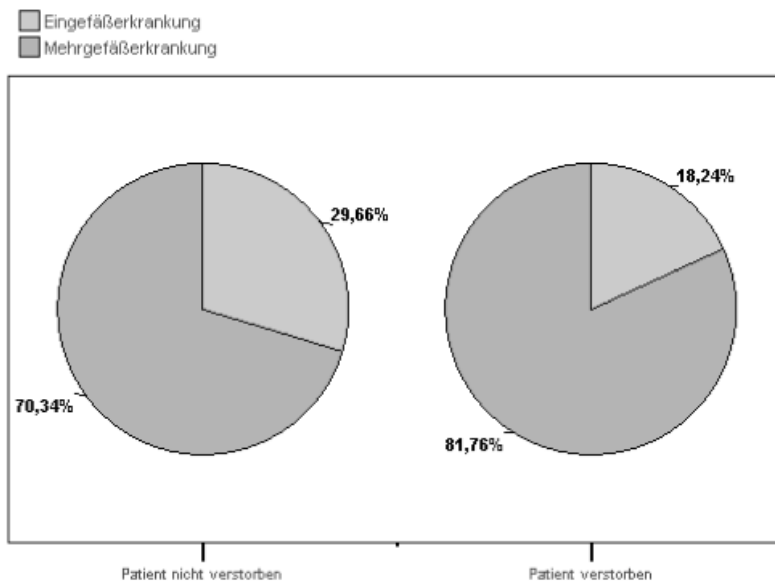


Abb. 40 Piechart: Der Status der koronaren Gefäßerkrankung

Der Status der koronaren Gefäßerkrankung der gesamten Patienten im korrigierten Modellkollektiv konnte 1050-mal (100 %) erhoben werden. Davon hatten 292 Patienten (27,8 %) eine Eingefäßerkrankung und 758 Patienten (72,2 %) eine Mehrgefäßerkrankung. Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status der koronaren Gefäßerkrankung 880-mal (100 %) erhoben werden, wovon 261 Patienten (29,7 %) eine Eingefäßerkrankung und 619 Patienten (70,3 %) eine Mehrgefäßerkrankung hatten. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status der koronaren Gefäßerkrankung 170-mal (100 %) erhoben werden, wovon 31 Patienten (18,2 %) eine Eingefäßerkrankung und 139 Patienten (81,8 %) eine Mehrgefäßerkrankung hatten (Abb. 40). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant.

### 3.1.2.14 Der EKG-Befund bei Aufnahme: STEMI oder NSTEMI

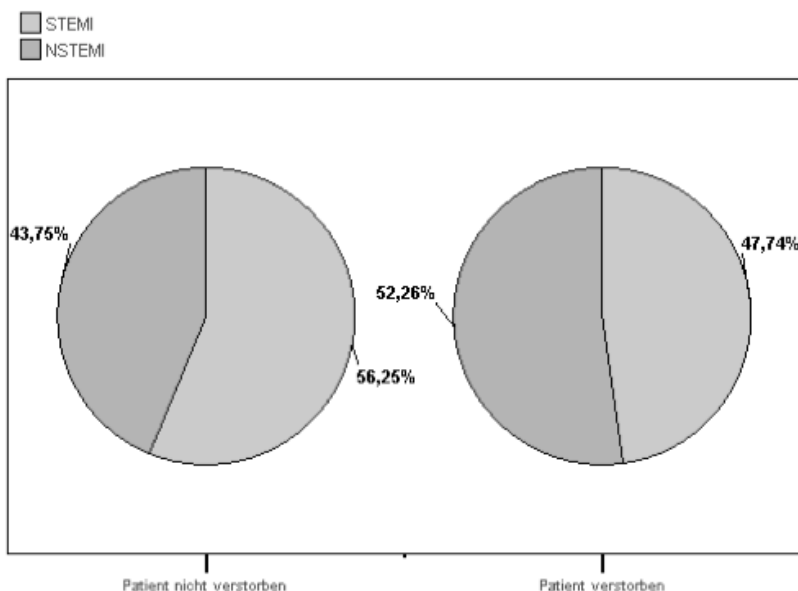


Abb. 41 Piechart: Der EKG-Befund bei Aufnahme

Der Status des EKG-Befundes der gesamten Patienten im Modellkollektiv konnte 1003-mal (95,5 %) erhoben werden. Davon hatten 551 Patienten (54,9 %) einen STEMI und 452 Patienten (45,1 %) einen NSTEMI. Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status des EKG-Befundes 848-mal (96,4 %) erhoben werden, wovon 477 Patienten (56,3 %) einen STEMI und 371 Patienten (43,8 %) einen NSTEMI hatten. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status des EKG-Befundes 155-mal (91,2 %) erhoben werden, wovon 74 Patienten (47,7 %) einen STEMI und 81 Patienten (52,3 %) einen NSTEMI hatten (Abb. 41). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,050 grenzwertig signifikant.

### 3.1.2.15 Die Killip Klassifikation

Der Status der Killip Klassifikation der gesamten Patienten im Modellkollektiv konnte 1050-mal (100 %) erhoben werden. Davon hatten 652 Patienten (62,1 %) Killip Klasse I, 201 Patienten (19,1 %) Killip Klasse II, 90 Patienten (8,6 %) Killip Klasse III und 107 Patienten (10,2 %) Killip Klasse IV.

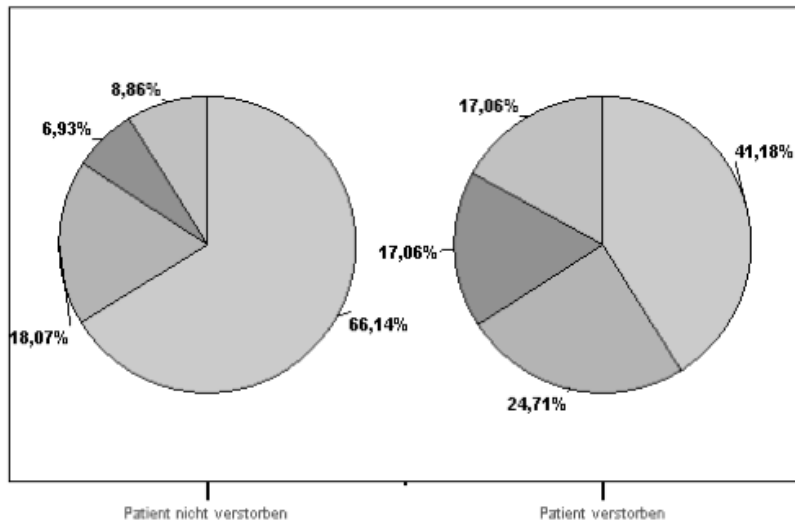


Abb. 42 Piechart: Killip Klassifikation

erhoben werden, wovon 70 Patienten (41,2 %) Killip Klasse I, 42 Patienten (24,7 %) Killip Klasse II, 29 Patienten (17,1 %) Killip Klasse III und 29 Patienten (17,1 %) Killip Klasse IV hatten (Abb. 42). Der Unterschied war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

### 3.1.2.16 Der präinterventionelle TIMI flow grade

Der Status des TFG prä der gesamten Patienten im Modellkollektiv konnte 989-mal (94,2 %) erhoben werden. Davon hatten 462 Patienten (46,7 %) Grad 0, 76 Patienten (7,7 %) Grad I, 282 Patienten (28,5 %) Grad II und 169 Patienten (17,1 %) Grad III.

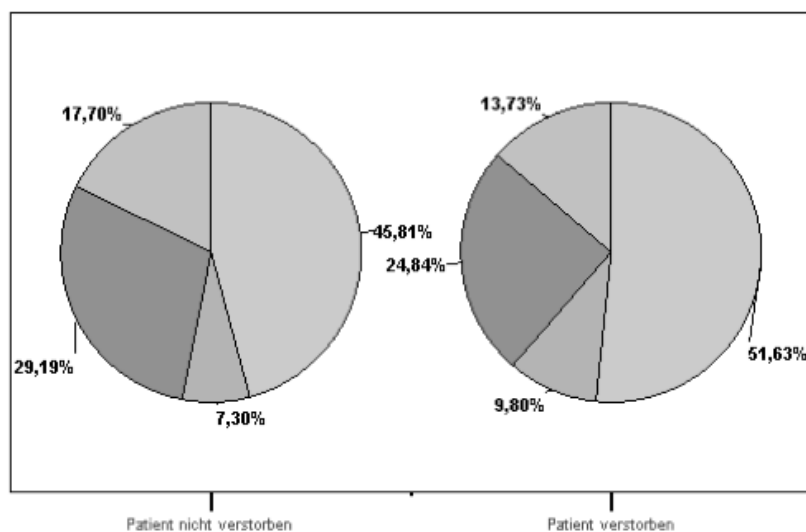


Abb. 43 Piechart TIMI flow grade präinterventionell

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status der Killip Klassifikation 880-mal (100 %) erhoben werden, wovon 582 Patienten (66,1 %) Killip Klasse I, 159 Patienten (18,1 %) Killip Klasse II, 61 Patienten (6,9 %) Killip Klasse III und 78 Patienten (8,9 %) Killip Klasse IV hatten. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status der Killip Klassifikation 170-mal (100 %)

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status des TFG prä 836-mal (95,0 %) erhoben werden, wovon 383 Patienten (45,8 %) Grad 0, 61 Patienten (7,3 %) Grad I, 244 Patienten (29,2 %) Grad II und 148 Patienten (17,7 %) Grad III hatten. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status des TFG prä 153-mal (90,0 %) erhoben werden, wovon 79 Patienten (51,6 %) Grad 0, 15

Patienten (9,8 %) Grad I, 38 Patienten (24,8 %) Grad II und 21 Patienten (13,7 %) Grad III hatten. (Abb. 43). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,256 nicht signifikant.

### 3.1.2.17 Der postinterventionelle TIMI flow grade

Der Status des TFG post der gesamten Patienten im Modellkollektiv konnte 937-mal (89,2 %) erhoben werden. Davon hatten 31 Patienten (3,3 %) Grad 0, 42 Patienten (4,5 %) Grad I, 209 Patienten (22,3 %) Grad II und 655 Patienten (69,9 %) Grad III.

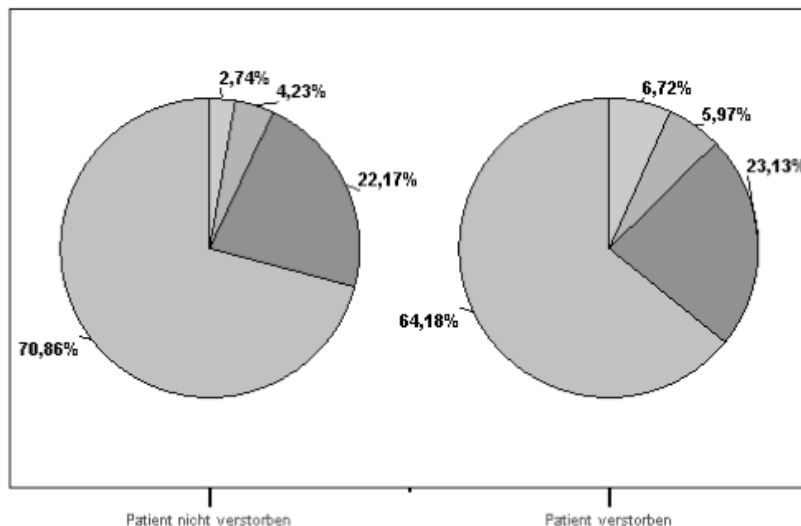


Abb. 44 Piechart: TIMI flow grade postinterventionell

Patienten (6,0 %) Grad I, 31 Patienten (23,1 %) Grad II und 86 Patienten (64,2 %) Grad III hatten (Abb. 44). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,071 nicht signifikant.

### 3.1.2.18 Der Verlauf des TIMI flow grade

keine Verbesserung des TIMI flow grade  
Verbesserung des TIMI flow grade

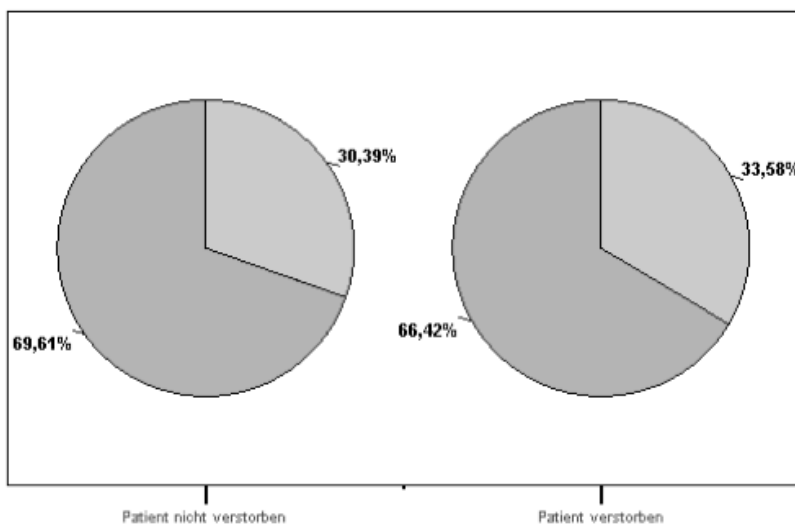


Abb. 45 Piechart: Der Verlauf des TIMI flow grade

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status des TFG post 803-mal (91,2 %) erhoben werden, wovon 22 Patienten (2,7 %) Grad 0, 34 Patienten (4,2 %) Grad I, 178 Patienten (22,2 %) Grad II und 569 Patienten (70,9 %) Grad III hatten. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status des TFG post 134-mal

(78,8 %) erhoben werden, wovon 9 Patienten (6,7 %) Grad 0, 8

Der Status der Verbesserung des TFG der gesamten Patienten im Modellkollektiv konnte 937-mal (89,2 %) erhoben werden. Davon hatten 648 Patienten (69,2 %) einen positiven Befund.

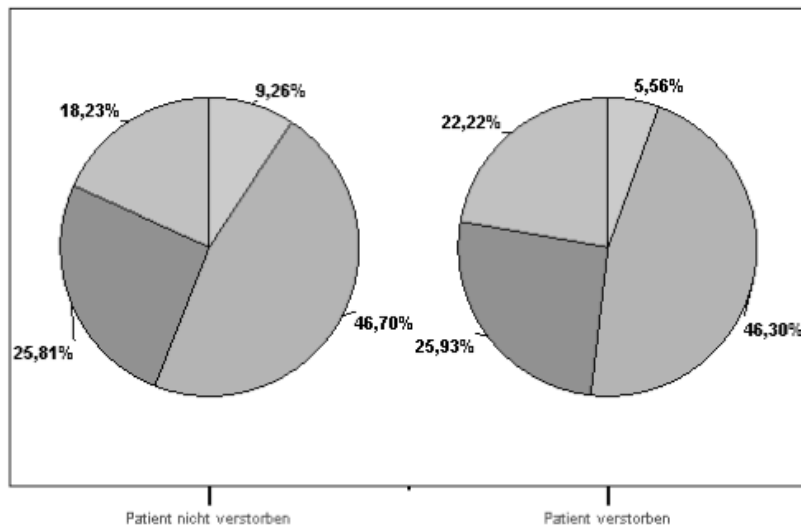
Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status der Verbesserung des TFG 803-mal (91,2 %) erhoben werden, wovon 559 Patienten (69,6 %) einen positiven Befund hatten.

Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status der Verbesserung des TFG 134-mal (78,8 %) erhoben werden, wovon 89 Patienten

(66,4 %) einen positiven Befund hatten (Abb. 45). Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,458 nicht signifikant.

### 3.1.2.19 Der corrected TIMI frame count

Der Status des cTFC der gesamten Patienten im Modellkollektiv konnte 821-mal (78,2 %) erhoben werden. Davon hatten 72 Patienten (8,8 %) einen count von < 14 frames, 383 Patienten (46,7 %) einen count von 14 – 27 frames, 212 Patienten (25,8 %) einen count von 28 – 40 frames und 154 Patienten (18,8 %) einen count von > 40 frames.



Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten konnte der Status des cTFC 713-mal (81,0 %) erhoben werden, wovon 66 Patienten (9,3 %) einen count von < 14 frames, 333 Patienten (46,7 %) einen count von 14 – 27 frames, 184 Patienten (25,8 %) einen count von 28 – 40 frames und 130 Patienten (18,2 %) einen count von > 40 frames hatten. Im Kollektiv der verstorbenen Patienten konnte der Status des cTFC 108-mal (63,5 %) erhoben

Abb. 46 Piechart: Der corrected TIMI frame count

werden, wovon 6 Patienten (5,6 %) einen count von < 14 frames, 50 Patienten (46,3 %) einen count von 14 – 27 frames, 28 Patienten (25,9 %) einen count von 28 – 40 frames und 24 Patienten (22,2 %) einen count von > 40 frames hatten. (Abb. 46)

Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,519 nicht signifikant.

### 3.1.2.20 Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

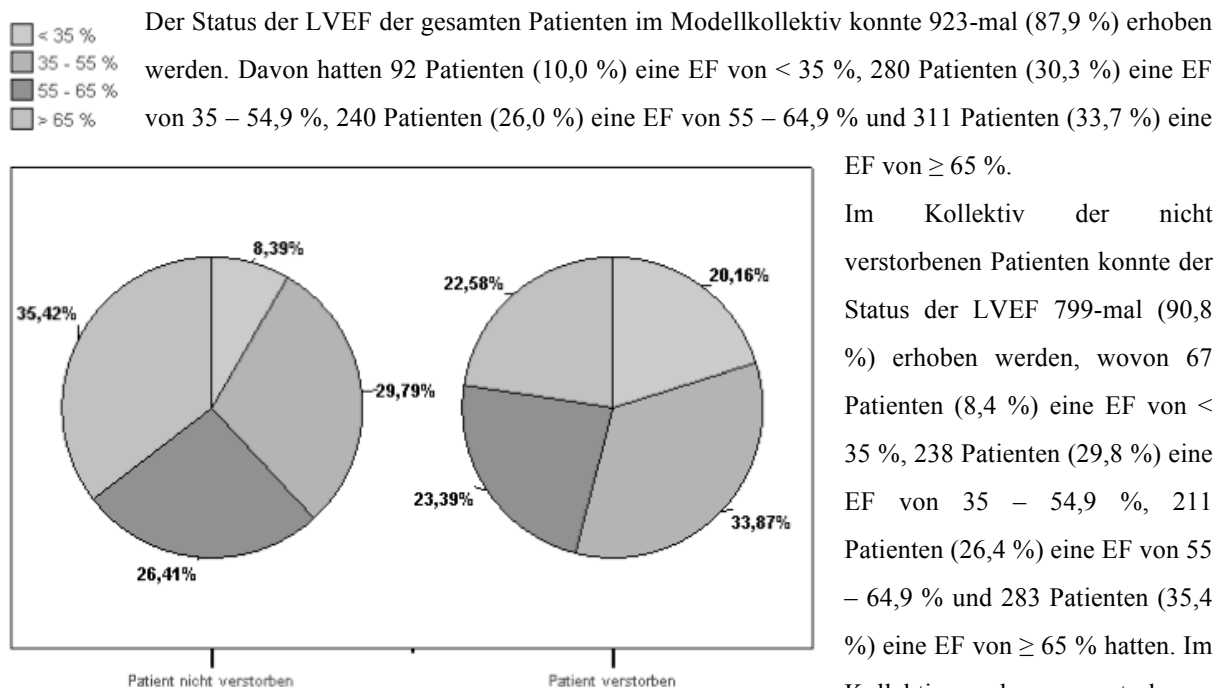


Abb. 47 Piechart: LVEF

### 3.1.2.21 Zusammenfassung der Deskription der potentiellen Prädiktoren

Das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten und das Kollektiv der verstorbenen Patienten unterschieden sich, mit p-Werten  $\leq 0,050$ , signifikant bezüglich aller potentiellen quantitativen Prädiktoren.

Mit p-Werten  $> 0,050$ , nicht signifikant unterschieden sich beide Kollektive bezüglich der potentiellen qualitativen Prädiktoren arterieller Hypertonus, Verbesserung des TIMI flow grade, TIMI flow grade präinterventionell, TIMI flow grade postinterventionell und corrected TIMI frame count.

## 3.1.3 Das Follow-Up

### 3.1.3.1 Maximale und mediane Follow-Up Zeit

Im Modellkollektiv der gesamten Patienten betrug die maximale Follow-Up Zeit 3195 Tage, die mediane Follow-Up Zeit 1433 Tage (IQR: 1011,5 Tage).

Im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten betrug die maximale Follow-Up Zeit 3195 Tage, die mediane Follow-Up Zeit 1564,5 Tage (IQR: 961 Tage).

Im Kollektiv der verstorbenen Patienten betrug die maximale Follow-Up Zeit 2470 Tage, die mediane Follow-Up Zeit 372,5 Tage (IQR: 779 Tage).

### 3.1.3.2 Darstellung der Anzahl verstorbener Patienten im Verlauf der Follow-Up Zeit

Die Anzahl verstorbener Patienten wurde im Verlauf der Follow-Up Zeit als Zeitintervall zwischen Interventionsdatum und Sterbedatum, d.h. die Überlebenszeit, zum einen für jedes Jahresintervall einzeln (Abb. 48), zum anderen für die kumulativen Jahresintervalle (Abb. 49) betrachtet.

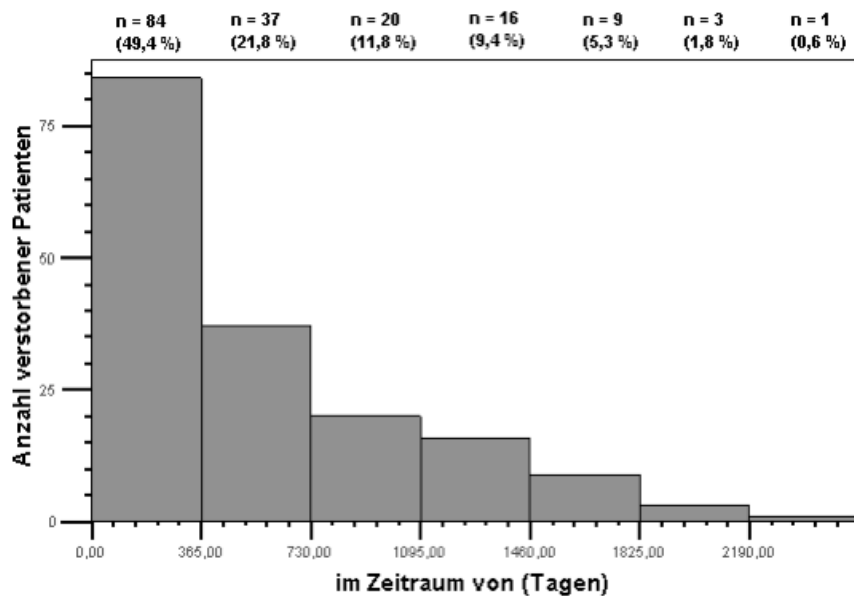


Abb. 49 Histogramm: Versterben im Kollektiv der verstorbenen Patienten

Nach dem ersten Jahresintervall waren 49,4 % (n = 84) der 170 Patienten verstorben. In den folgenden Jahresintervallen halbierte sich die Anzahl der Patienten jeweils in etwa weiterhin. Nach vier Jahresintervallen waren bereits über 90 % (n = 157) der 170 Patienten verstorben.

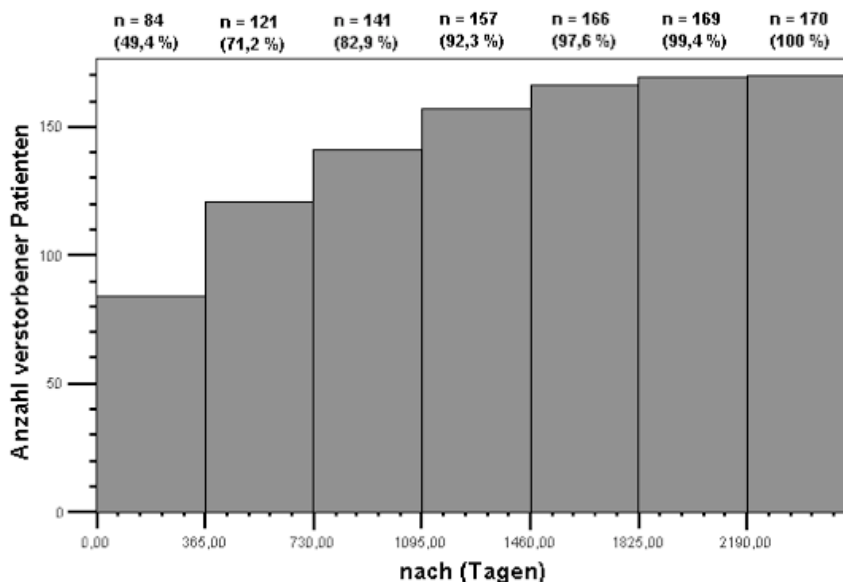


Abb. 48 Kumulatives Histogramm: Versterben im Kollektiv der verstorbenen Patienten

Das kumulative Histogramm zeigte, dass innerhalb der ersten vier Jahre nach PCI im AMI über 90% der verstorbenen Patienten verstorben waren. Sechs Jahre nach der Intervention waren nahezu 100 % der Patienten verstorben.

## 3.2 Ergebnisse der Voranalysen

### 3.2.1 Voraussetzungstests der Cox-Regressionsanalyse für potentielle Prädiktoren

Eine Übersichtstabelle über die Ergebnisse aller durchgeführten Voraussetzungstests befindet sich im Anhang (Anhang 10, Tabelle 4).

Die Ergebnisse der in dieser Studie erheblichen allgemeinen Voraussetzungstests für multivariate Regressionsanalysen sowie die Testresultate der speziellen Modellvoraussetzungstests einer Cox Regressionsanalyse werden in den nächsten Kapiteln explizit beschrieben, zudem sind entsprechende Auswertungsergebnisse ebenfalls im Anhang hinterlegt (Anhang 11 – 15), (Anhang 16 – 19).

#### 3.2.1.1 Analyse der Ausreißer und der einflussreichen Werte

Ausreißer potentieller quantitativer Prädiktoren wurden zum einen bereits grafisch im Kapitel der deskriptiven Statistik anhand der Boxplots dargestellt. Zum anderen wurden Minima und Maxima der jeweiligen Zahlenwerte betrachtet.

Maximale und minimale Zahlenwerte stellten für alle potentiellen quantitativen Prädiktoren realistische Zahlenwerte dar, sodass alle Werte beibehalten wurden (Anhang 16, Tabelle 8).

Auffällig im Rahmen der Betrachtung der Zahlenwerte potentieller quantitativer Prädiktoren waren Variationskoeffizienten von bis zu 191,7 %, denen teilweise hohe Standardabweichungen zugrunde lagen (Anhang 17, Tabelle 9).

Die folgende Darstellung der Analyse einflussreicher Werte potentieller (quantitativer und qualitativer) Prädiktoren als iteratives Verfahren greift methodisch voraus auf den Modellschritt der multivariaten Cox Regressionsanalyse, da die analysierten DFBETA-Residuen während dieses Schrittes bestimmt wurden. Die Bewertung der Modellrelevanz der einflussreichen Werte soll aus modellsystematischen Gründen hier, im Rahmen der Voraussetzungstests, erfolgen.

Die Analyse der DFBETA-Residuen der Regressionskoeffizienten für den jeweiligen Prädiktor erfolgte grafisch in einem Streudiagramm. Die Werte der DFBETA-Residuen wurden gegen die betreffenden ID-Nummern aufgetragen. Als Grenzwert war III festgelegt (Anhang 18, Abb. 21 - 48).

Im ersten Iterationsschritt der multivariaten Cox Regressionsanalyse zeigte sich bei Fall 591 ein DFBETA-Wert für den Regressionskoeffizienten des potentiellen dichotomen Prädiktors VTs vor / während Koronarangiographie von 5169,73, bei Fall 1340 ein DFBETA-Wert für einen der Regressionskoeffizienten des ordinal diskreten potentiellen Prädiktors TFG prä von 8,39. Da beide Werte deutlich über dem Grenzwert von III lagen, wurden die jeweiligen Fälle aus dem Modell entfernt. Fall 279 und Fall 1058 zeigten geringfügig erhöhte DFBETA-Werte  $1 < I \text{ DFBETA } I < 2$ . Nach formaler und inhaltlicher Prüfung der Werte der Fälle wurde sich für den Verbleib im Modell entschieden.

Im zweiten Iterationsschritt der Analyse der DFBETA-Residuen im multivariaten Cox Regressionsmodell zeigten alle Fälle DFBETA-Werte unterhalb des Grenzwertes von III, bis auf Fall 1058 (s. o.). Keine weiteren Fälle wurden aus dem Modell entfernt (Anhang 19, Tabelle 10).



### 3.2.1.2 Analyse der Proportionalität der Hazards

Die grafische Analyse der Schoenfeld-Residuen mittels Schoenfeld-Plots zeigte für alle potentiellen quantitativen Prädiktoren eine Punktwolke ohne deutlichen, zeitlichen Trend. Es wurde davon ausgegangen, dass sich der Einfluss dieser Prädiktoren auf das Zielereignis im Verlauf der Zeit nicht änderte. Die Annahme der Proportionalität der Hazards für alle potentiellen quantitativen Prädiktoren war erfüllt (Anhang 11, Abb. 1 - 8).

Die grafische Analyse der LML-Plots für alle potentiellen qualitativen Prädiktoren zeigte einen nahezu parallelen Linienverlauf der Prädiktorkategorien ohne Konvergenzen, Divergenzen und Überschneidungen. Es wurde davon ausgegangen, dass sich der Einfluss der Prädiktoren auf das Zielereignis im Verlauf der Zeit nicht änderte. Die Annahme der Proportionalität der Hazards für potentielle qualitative Prädiktoren war erfüllt (Anhang 12, Abb. 9 - 20).

Kein potentieller Prädiktor wurde im Rahmen dieser Analyse ausgeschlossen.

### 3.2.1.3 Korrelationsanalysen

Die abhängig vom Skalenniveau der potentiellen Prädiktoren durchgeführten bivariaten Korrelationsanalysen zeigten Korrelations- / Assoziationsmaße  $< 0,7$ , womit von keiner Interkorrelation zwischen einzelnen Prädiktoren auszugehen war (Anhang 13, Tabelle 5).

Die Analyse dimensionsunabhängiger Multikollinearitätsmaße potentieller Prädiktoren zeigte keinen Toleranzwert  $< 0,10$ , bzw. keinen Varianzinflationsfaktor  $> 10$  (Anhang 14, Tabelle 6).

Die Analyse dimensionsabhängiger Multikollinearitätsmaße potentieller Prädiktoren zeigte in der vorletzten Dimension einen Konditionsindex  $> 30$ , in der letzten Dimension einen Eigenwert  $< 0,010$  und einen Konditionsindex  $> 30$ . Die Varianzanteile der auffälligen Prädiktoren in diesen Dimensionen waren grenzwertig  $> 0,50$  (Anhang 15, Tabelle 7).

Da diese grenzwertig erhöhten Maße nur ergänzend, als Entscheidungshilfe zur Beurteilung auffälliger Toleranzwerte, bzw. Varianzinflationsfaktoren hinzugezogen wurden, wurde insgesamt von Nichtvorliegen von Multikollinearität ausgegangen.

Kein potentieller Prädiktor wurde im Rahmen dieser Analysen ausgeschlossen.

### 3.2.1.4 Das korrigierte Modellkollektiv

Zusammenfassend erfüllten alle potentiellen Prädiktoren die Voraussetzungstests. Zwei Fälle wurden aufgrund von einflussreichen Werten aus dem Modell ausgeschlossen.

Somit resultierte ein korrigiertes Modellkollektiv bestehend aus 1048 Fällen (170 Zielereignisse) (siehe Kapitel 3.1.1, Abb. 33, Spezifikation des Patientenkollektivs) mit 20 potentiellen Prädiktoren.

## 3.2.2 Fehlende Werte

Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurde ersichtlich, dass bei fast allen potentiellen Prädiktoren, bis auf Alter bei Infarkt, Koronare Gefäßerkrankung und Killip Klassifikation fehlenden Werte vorkamen.

### 3.2.2.1 Mechanismen der fehlenden Werte

Die Mechanismen, die den fehlenden Werten zugrunde lagen, waren verschieden. Für fehlende Werte potentieller Prädiktoren, die anhand der Patientenakten ermittelt wurden, wurde ein nicht systematischer, also bezüglich des Zielergebnisses ein zufälliger Mechanismus angenommen.

Für fehlende Werte potentieller Prädiktoren, die anhand der Auswertungen des koronarangiographischen Filmmaterials ermittelt wurden, wurden nicht systematische und systematische Mechanismen angenommen.

### 3.2.2.2 Umgang mit den fehlenden Werten

Um einerseits dem ursprünglichen Informationsgehalt der Daten, andererseits dem Informationsverlust, der aufgrund der Complete Case Analysemethodik multivariater Cox Regressionsanalysen eintritt, gerecht zu werden, wurde sich im Rahmen dieser Modellentwicklung für eine Gegenüberstellung zweier Modellansätze entschieden.

Dieser Vergleich sollte zum einen den Einfluss von fehlenden Werten ersichtlich machen, zum anderen eine Grundlage für ihre Interpretation und Bewertung darstellen.

Im ersten Modellansatz, dem Complete Case Modellansatz, wurden fehlende Werte nicht ersetzt, womit nur der ursprüngliche Informationsgehalt der Daten in das Modell einging.

Im zweiten Modellansatz, dem Single Imputation Modellansatz, wurden fehlende Werte durch Hinzufügen von Extrakategorien innerhalb der Prädiktoren ersetzt. Fehlende Werte mit vermeintlich systematischem Mechanismus wurden gesondert, den zugrunde liegenden Mechanismus beschreibend, als erklärte fehlende Werte kategorisiert. Fehlende Werte mit vermeintlich nicht systematischem Mechanismus wurden generell als nicht erklärte Missings kategorisiert. Im Rahmen der Hinzunahme fehlender Werte als Extrakategorie war es notwendig quantitative Prädiktoren zu kategorisieren (s. u.). Durch das Ersetzen der fehlenden Werte konnte erreicht werden, dass kein Informationsverlust aufgrund von Nichtberücksichtigung inkompletter Fälle im Modell entstand.

## 3.2.3 Cut–Off Wert Bestimmung für potentielle quantitative Prädiktoren

Anhand der ROC–Analysen wurden für die Wertespektren potentieller quantitativer Prädiktoren Sensitivitäts- und Spezifitätspaare bestimmt. Die AUC–Werte lagen zwischen 0,721 (95 % CI 0,681 – 0,761) für Alter bei Infarkt und 0,563 (95 % CI 0,508 – 0,618) für HF bei Aufnahme.

Die mittels des Youden-Index, grafisch und rechnerisch, ermittelten optimalen Cut–Off Werte waren für Alter bei Infarkt 69,65 Jahre (Youden–Index<sub>max</sub>: 0,394), für BMI 27,43 kg/m<sup>2</sup> (Youden–Index<sub>max</sub>: 0,161), für HF bei Aufnahme 87,5 min<sup>-1</sup> (Youden–Index<sub>max</sub>: 0,135), für LVEDP 21,5 mmHg (Youden–Index<sub>max</sub>: 0,122), für TnT bei Aufnahme 0,545 µg/l (Youden–Index<sub>max</sub>: 0,222), für CK maximal 360,5 U/l (Youden–Index<sub>max</sub>: 0,210), für CRP bei Aufnahme 8,91 mg/l (Youden–Index<sub>max</sub>: 0,258) und für Crea bei Aufnahme 84,5 µmol/l (Youden–Index<sub>max</sub>: 0,218). Diese Cut–Off Werte waren Grundlage für die Kategorisierung des jeweiligen potentiellen quantitativen Prädiktors.

Die Ergebnisse der ROC–und Cut–Off Wert Analysen sind für alle potentiellen quantitativen Prädiktoren im Anhang grafisch dargestellt (Anhang 20, Abb. 49 - 68).

### 3.2.4 Darstellung der potentiellen Prädiktoren im uni- und multivariaten Cox Regressionsmodell

Die Ergebnisse der Analyse fehlender Werte, sowie der Bestimmung optimaler Cut-Off Werte potentieller quantitativer Prädiktoren, lagen der Kategorisierung potentieller quantitativer und qualitativer Prädiktoren in den beiden Modellansätzen zugrunde.

In Tabelle 11 des Anhangs (Anhang 21, Tabelle 11) ist diese Kategorisierung dargestellt. Angegeben werden pro Prädiktor im jeweiligen Modellansatz jeweils das Skalenniveau, die Kategorien und die Fallzahl für den Prädiktor, bzw. für die Kategorien. Zusätzlich ist die jeweilige Referenzkategorie der Prädiktoren, bedeutend für die Cox Regressionsanalysen, markiert.

## 3.3 Ergebnisse der induktiven Statistik

### 3.3.1 Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz erfolgt einzeln für jeden potentiellen Prädiktor.

Aufgeführt wird jeweils der Output der univariaten Cox Regressionsanalyse sowie, für potentielle qualitative Prädiktoren, eine grafische Darstellung des Vergleichs der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Prädiktorkategorien in Form von Kaplan-Meier-Kurven.

Abschließend ist eine Übersicht der Ergebnisse in Form von HR-Plots angegeben.

#### 3.3.1.1 Das Alter bei Infarkt

Bei Zunahme des Alters bei Infarkt um 1 Jahr zeigte sich eine Zunahme des Risikos um das 1,071-fache (95 % CI 1,055 – 1,088). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 4)

Tabelle 4 Univariante Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Alter bei Infarkt

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Alter_bei_Infarkt_Jahre	,069	,008	76,646	1	,000	1,071	1,055	1,088

#### 3.3.1.2 Der Body Mass Index

Bei Zunahme des BMI um 1 kg/m<sup>2</sup> zeigte sich eine Abnahme des Risikos um das 0,940-fache (95 % CI 0,899 – 0,982). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. (Tabelle 5)

Tabelle 5 Univariante Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für BMI

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
BMI_kgm	-,062	,022	7,775	1	,005	,940	,899	,982

### 3.3.1.3 Die Herzfrequenz bei Aufnahme

Bei Zunahme der HF um 1 Schlag pro Minute zeigte sich eine Zunahme des Risikos um das 1,011-fache (95 % CI 1,003 – 1,019). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,010 signifikant. (Tabelle 6)

**Tabelle 6** Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Herzfrequenz bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
HF_bei_Aufnahme_min1	,011	,004	6,646	1	,010	1,011	1,003	1,019

### 3.3.1.4 Der linksventrikuläre enddiastolische Druck

Bei Zunahme des LVEDP um 1 mmHg zeigte sich eine Zunahme des Risikos um das 1,020-fache (95 % CI 1,003 – 1,037). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,018 signifikant. (Tabelle 7)

**Tabelle 7** Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für LVEDP

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
LVEDP_mmHg	,02	,008	5,608	1	,018	1,020	1,003	1,037

### 3.3.1.5 Der plasmatische Troponin T Wert bei Aufnahme

Bei Zunahme von TnT bei Aufnahme um 1 µg/l zeigte sich eine Zunahme des Risikos um das 1,112-fache (95 % CI 1,003 – 1,231). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,043 signifikant. (Tabelle 8)

**Tabelle 8** Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Troponin T bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Troponin_T_bei_Aufnahme_gl	,106	,052	4,103	1	,043	1,112	1,003	1,231

### 3.3.1.6 Der maximale plasmatische Wert der Kreatinkinase

Bei Zunahme von CK maximal um 1 U/l zeigte sich keine Zunahme des Risikos. Das HR betrug 1,000 (95 % CI 1,000 – 1,000). (Tabelle 9)

**Tabelle 9** Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für CK maximal

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
CK_maximal_Ul	,000	,000	8,301	1	,004	1,000	1,000	1,000

### 3.3.1.7 Der Wert des plasmatischen C-reaktiven Proteins bei Aufnahme

Bei Zunahme von CRP bei Aufnahme um 1 mg/l zeigte sich eine Zunahme des Risikos um das 1,004-fache (95 % CI 1,001 – 1,007). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,015 signifikant. (Tabelle 10)

Tabelle 10 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für CRP bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
CRP_bei_Aufnahme_mgl	,004	,002	5,973	1	,015	1,004	1,001	1,007

### 3.3.1.8 Der plasmatische Kreatininwert bei Aufnahme

Bei Zunahme von Crea bei Aufnahme um 1  $\mu\text{mol/l}$  zeigte sich eine Zunahme des Risikos um das 1,004-fache (95 % CI 1,003 – 1,006). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 11)

Tabelle 11 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Crea bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Crea_bei_Aufnahme_moll	,004	,001	31,86	1	,000	1,004	1,003	1,006

### 3.3.1.9 Der Status des Diabetes mellitus

Die Kategorie Diabetes mellitus im Vergleich zur Kategorie kein Diabetes mellitus zeigte ein 2,119-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,550 – 2,897). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 12)

Tabelle 12 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Diabetes mellitus

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Diabetes_mellitus	,75	,160	22,13	1	,000	2,119	1,550	2,897

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Kategorie Diabetes mellitus und der Kategorie kein Diabetes mellitus. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 23,19. (Abb. 50)

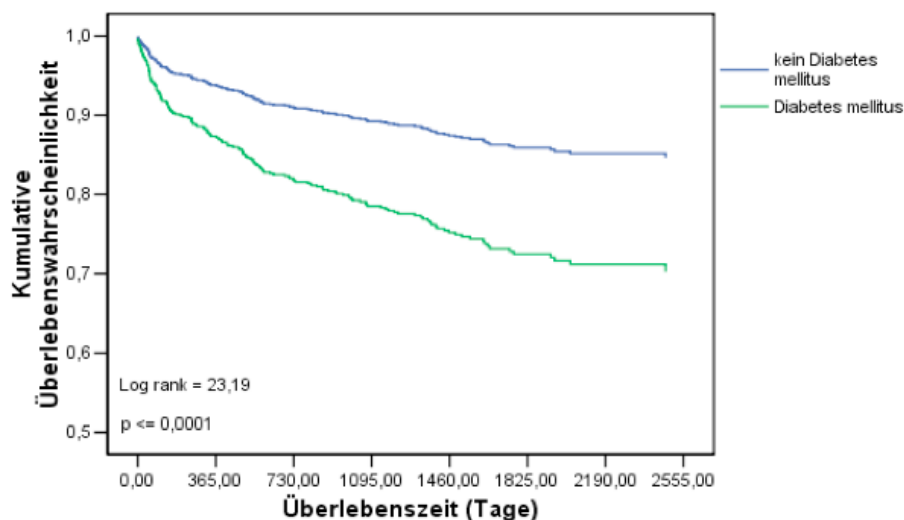


Abb. 50 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Diabetes mellitus

### 3.3.1.10 Der Status des arteriellen Hypertonus

Die Kategorie arterieller Hypertonus im Vergleich zur Kategorie kein arterieller zeigte ein 1,194-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,790 – 1,803). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,400 nicht signifikant. (Tabelle 13)

Tabelle 13 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für arterieller Hypertonus

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Arterieller_Hypertonus	,177	,210	,709	1	,400	1,194	,790	1,803

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von 0,3991 keinen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Kategorie arterieller Hypertonus und der Kategorie kein arterieller Hypertonus. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 0,71. (Abb. 51)

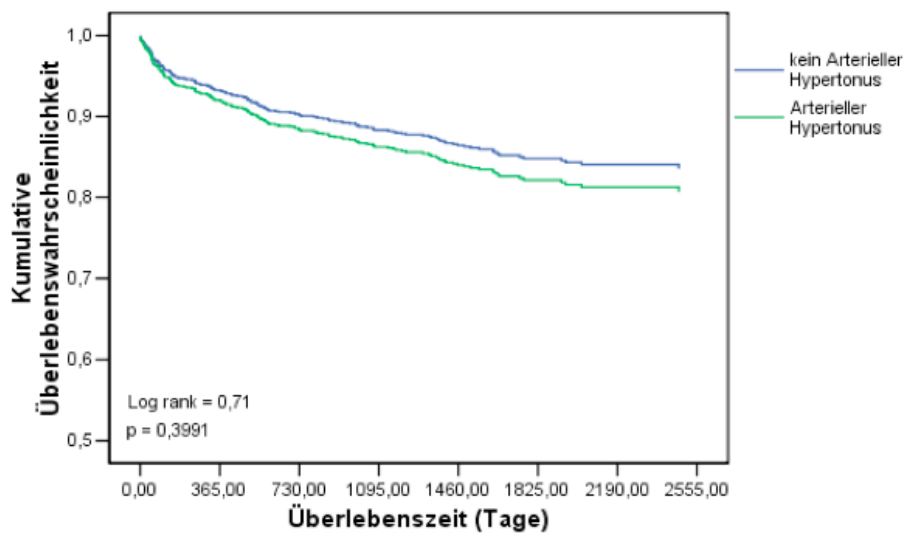


Abb. 51 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für arterieller Hypertonus

### 3.3.1.11 Der Zustand nach akutem Myokardinfarkt

Die Kategorie Z.n. AMI im Vergleich zur Kategorie kein Z.n. AMI zeigte ein 2,202-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,575 – 3,080). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 14)

Tabelle 14 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Z.n. akutem Myokardinfarkt

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt	,790	,171	21,279	1	,000	2,202	1,575	3,080

Die Kaplan–Meier Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Kategorie Z.n. AMI und der Kategorie kein Z.n. AMI. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 22,41. (Abb. 52)

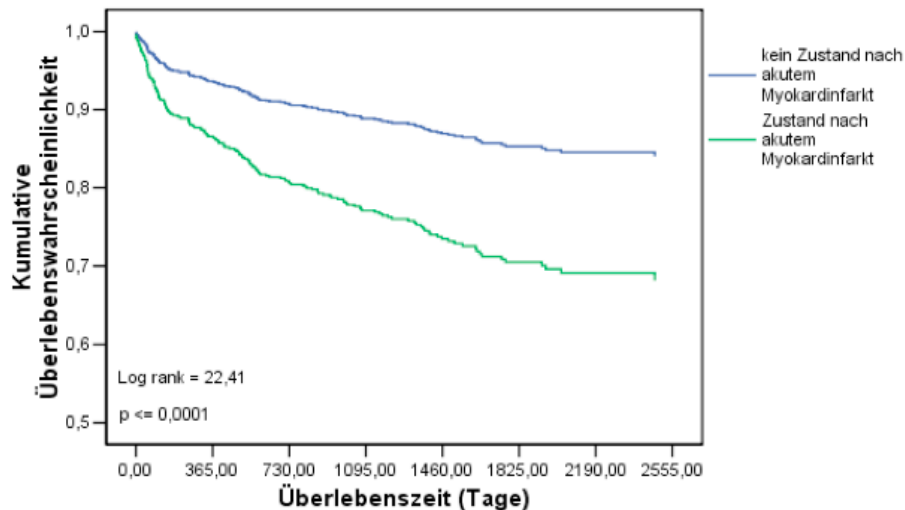


Abb. 52 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Z.n. akutem Myokardinfarkt

### 3.3.1.12 Ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie

Die Kategorie VTs vor oder während Koronarangiographie im Vergleich zur Kategorie keine VTs vor oder während Koronarangiographie zeigte ein 3,071-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,261 – 7,481). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,014 signifikant. (Tabelle 15)

Tabelle 15 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Ventrikuläre_Tachykardien_vor_waehrend_Coro	1,122	,454	6,101	1	,014	3,071	1,261	7,481

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von 0,0093 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Kategorie VTs vor oder während Koronarangiographie und der Kategorie keine VTs vor oder während Koronarangiographie. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 6,77. (Abb. 53)

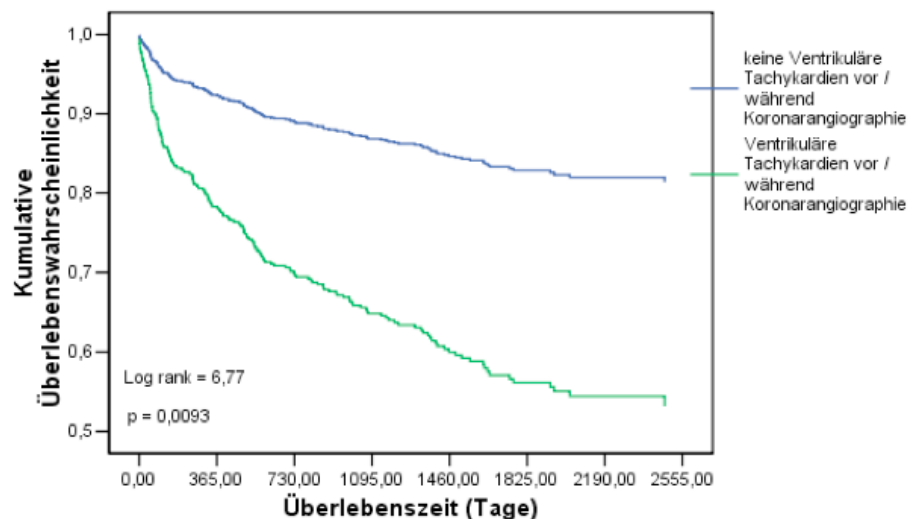


Abb. 53 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie



### 3.3.1.13 Der Status der koronaren Gefäßerkrankung

Die Kategorie Mehrgefäßerkrankung im Vergleich zur Kategorie Eingefäßerkrankung zeigte ein 1,855-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,256 – 2,738). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant. (Tabelle 16)

Tabelle 16 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Status der koronaren Gefäßerkrankung

Einteilung_ Gefaesserkrankung	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Einteilung_ Gefaesserkrankung	,618	,199	9,661	1	,002	1,855	1,256	2,738

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von 0,0016 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Kategorie Mehrgefäßerkrankung und der Kategorie Eingefäßerkrankung. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 9,97. (Abb. 54)

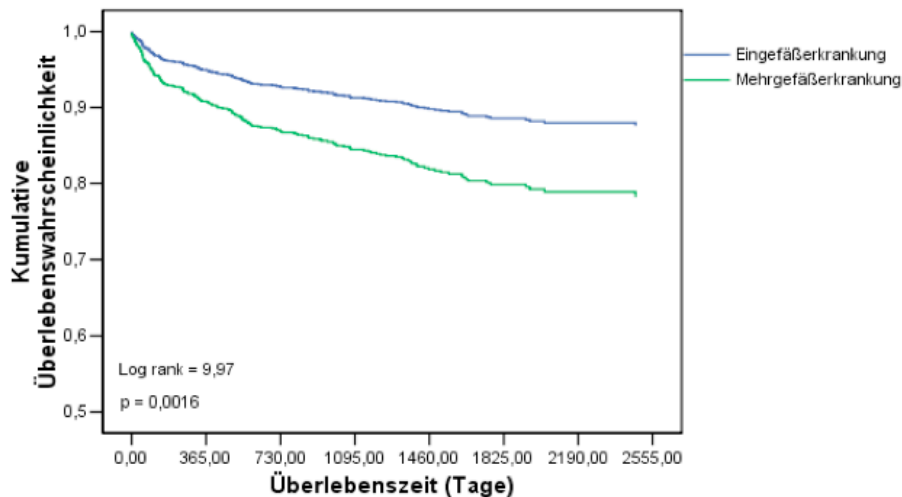


Abb. 54 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Status der koronaren Gefäßerkrankung

### 3.3.1.14 Der EKG-Befund bei Aufnahme: STEMI oder NSTEMI

Die Kategorie NSTEMI im Vergleich zur Kategorie STEMI zeigte ein 1,401-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,022 – 1,920). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,036 signifikant. (Tabelle 17)

Tabelle 17 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für EKG-Befund bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Einteilung_EKG_Befund	,337	,161	4,388	1	,036	1,401	1,022	1,920

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von 0,0353 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Kategorie NSTEMI und der Kategorie STEMI. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 4,43. (Abb. 55)

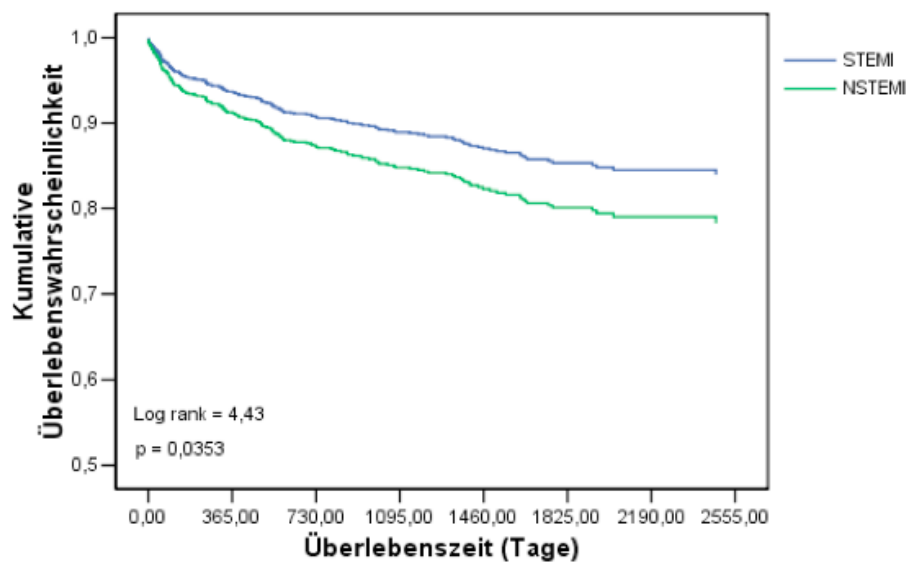


Abb. 55 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für EKG-Befund bei Aufnahme

### 3.3.1.15 Die Killip Klassifikation

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie Killip Klasse I zeigte die Kategorie Killip Klasse II ein 2,032-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,386 – 2,980), die Kategorie Killip Klasse III ein 3,479-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 2,256 – 5,365) und die Kategorie Killip Klasse IV ein 2,985-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,936 – 4,603). Alle Ergebnisse waren mit  $p$ -Werten von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 18)

Tabelle 18 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Killip Klassifikation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Killip_Klassifikation			44,715	3	,000			
Killip_Klassifikation(1)	,709	,195	13,199	1	,000	2,032	1,386	2,980
Killip_Klassifikation(2)	1,247	,221	31,815	1	,000	3,479	2,256	5,365
Killip_Klassifikation(3)	1,094	,221	24,515	1	,000	2,985	1,936	4,603

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 49,15. (Abb. 56)

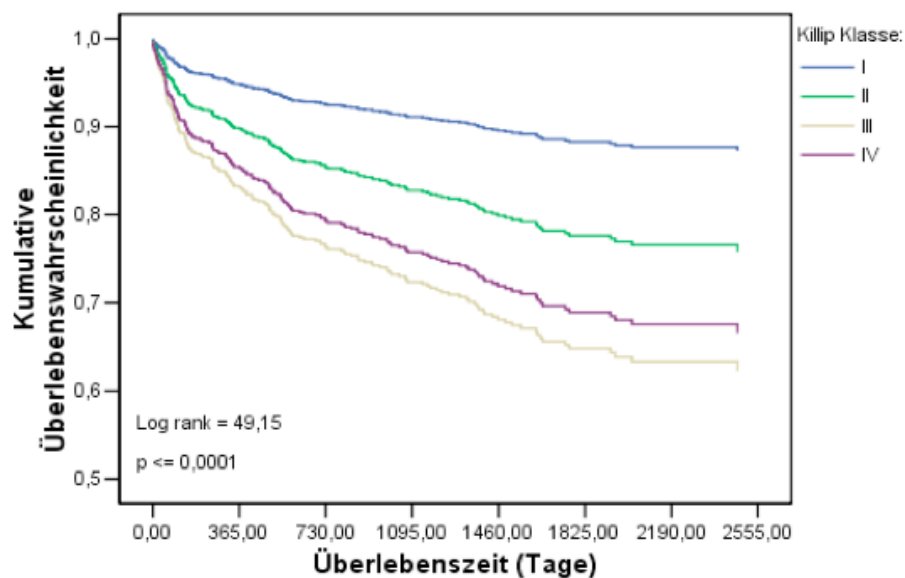


Abb. 56 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Killip Klassifikation

### 3.3.1.16 Der präinterventionelle TIMI flow grade

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,419$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie TFG prä III zeigte die Kategorie TFG prä 0 ein 1,339-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,827 – 2,167), die Kategorie TFG prä I ein 1,438-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,741 – 2,791) und die Kategorie TFG prä II ein 1,044-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,613 – 1,780). Alle Ergebnisse waren mit  $p$ -Werten von 0,235, 0,283 und 0,874 nicht signifikant. (Tabelle 19)

Tabelle 19 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für TIMI flow grade präinterventionell

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell			2,830	3	,419			
TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell(1)	,292	,246	1,408	1	,235	1,339	,827	2,167
TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell(2)	,363	,338	1,151	1	,283	1,438	,741	2,791
TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell(3)	,043	,272	,025	1	,874	1,044	,613	1,780

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,4154 keinen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 2,85. (Abb. 57)

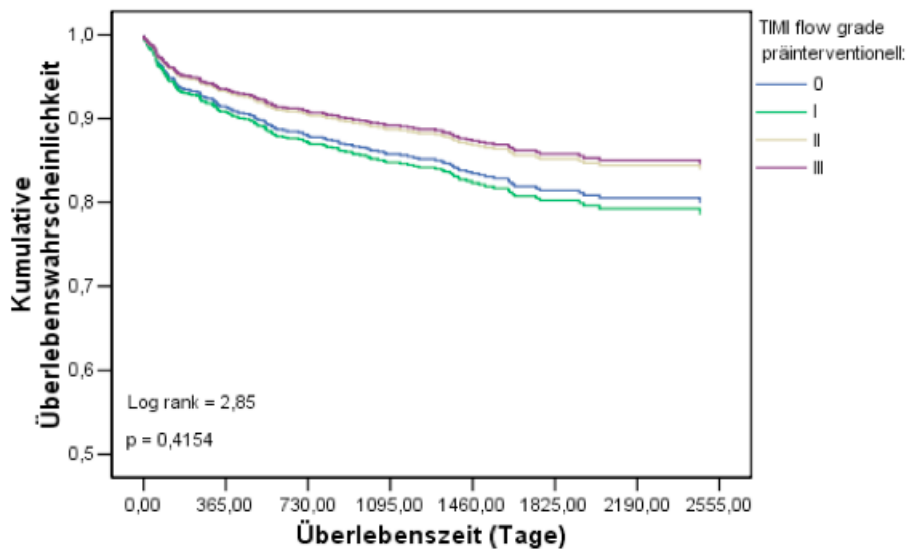


Abb. 57 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für TIMI flow grade präinterventionell

### 3.3.1.17 Der postinterventionelle TIMI flow grade

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,066$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie TFG post III zeigte die Kategorie TFG post 0 ein 2,437-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,226 – 4,844), die Kategorie TFG post I ein 1,487-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,721 – 3,070) und die Kategorie TFG post II ein 1,098-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,728 – 1,656). Das Ergebnis für den Vergleich zwischen TFG post III und 0 war mit einem  $p$ -Wert von 0,011 signifikant. Die weiteren Ergebnisse waren mit  $p$ -Werten von 0,283 und 0,656 nicht signifikant. (Tabelle 20)

Tabelle 20 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für TIMI flow grade postinterventionell

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
TIMI_Flow_Grade_postinterventionell			7,191	3	,066			
TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(1)	,891	,350	6,464	1	,011	2,437	1,226	4,844
TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(2)	,397	,370	1,153	1	,283	1,487	,721	3,070
TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(3)	,093	,210	,199	1	,656	1,098	,728	1,656

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,0553 keinen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 7,59. (Abb. 58)

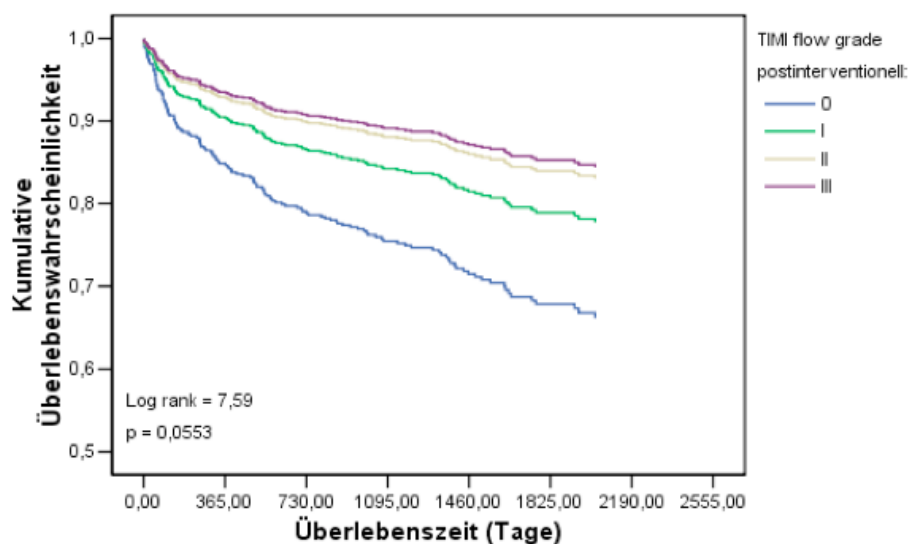


Abb. 58 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für TIMI flow grade postinterventionell

### 3.3.1.18 Der Verlauf des TIMI flow grade

Die Kategorie Verbesserung des TFG im Vergleich zur Kategorie keine Verbesserung des TFG zeigte ein 0,841-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,587 – 1,204). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,343 nicht signifikant. (Tabelle 21)

Tabelle 21 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Verbesserung des TIMI flow grade

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Verbesserung_des_TIMI_Flow_Grades	-,173	,183	,898	1	,343	,841	,587	1,204

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von 0,343 keinen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Kategorie Verbesserung des TFG und der Kategorie keine Verbesserung des TFG. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 0,90. (Abb. 59)

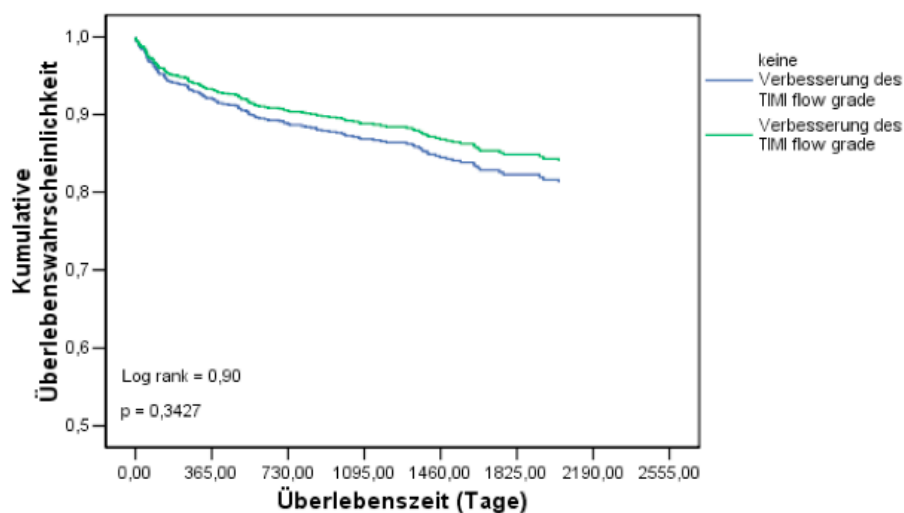


Abb. 59 Kaplan-Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Verbesserung des TIMI flow grade

### 3.3.1.19 Der corrected TIMI frame count

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,670$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie cTFC 14 – 27 frames zeigte die Kategorie cTFC < 14 frames ein 0,673-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,288 – 1,570), die Kategorie cTFC 28 – 40 frames ein 0,955-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,601 – 1,517) und die Kategorie cTFC > 40 frames ein 1,164-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,715 – 1,894). Alle Ergebnisse waren mit  $p$ -Werten von 0,359, 0,846 und 0,541 nicht signifikant. (Tabelle 22)

Tabelle 22 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für corrected TIMI frame count

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count			1,552	3	,670			
Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(1)	-,396	,432	,840	1	,359	,673	,288	1,570
Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(2)	-,046	,236	,038	1	,846	,955	,601	1,517
Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(3)	,152	,248	,374	1	,541	1,164	,715	1,894

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,6659 keinen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 1,57. (Abb. 60)

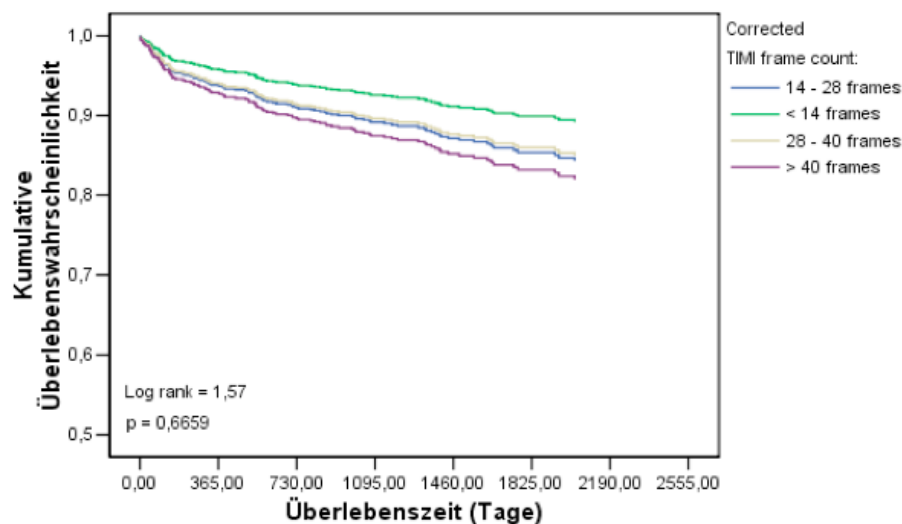


Abb. 60 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für corrected TIMI frame count

### 3.3.1.20 Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie EF < 35 % zeigte die Kategorie EF 35 – 54,9 % ein 0,497-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,303 – 0,816), die Kategorie EF 55 – 64,9 % ein 0,386-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,226 – 0,659) und die Kategorie EF  $\geq 65$  % ein 0,286-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,167 – 0,490). Alle Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,006,  $\leq 0,0001$  und  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 23)

Tabelle 23 Univariate Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz für Ejektionsfraktion

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Einteilung_ Ejektionsfraktion			22,406	3	,000			
Einteilung_ Ejektionsfraktion(1)	-,699	,253	7,655	1	,006	,497	,303	,816
Einteilung_ Ejektionsfraktion(2)	-,952	,273	12,158	1	,000	,386	,226	,659
Einteilung_ Ejektionsfraktion(3)	-1,253	,275	20,715	1	,000	,286	,167	,490

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 24,29. (Abb. 61)

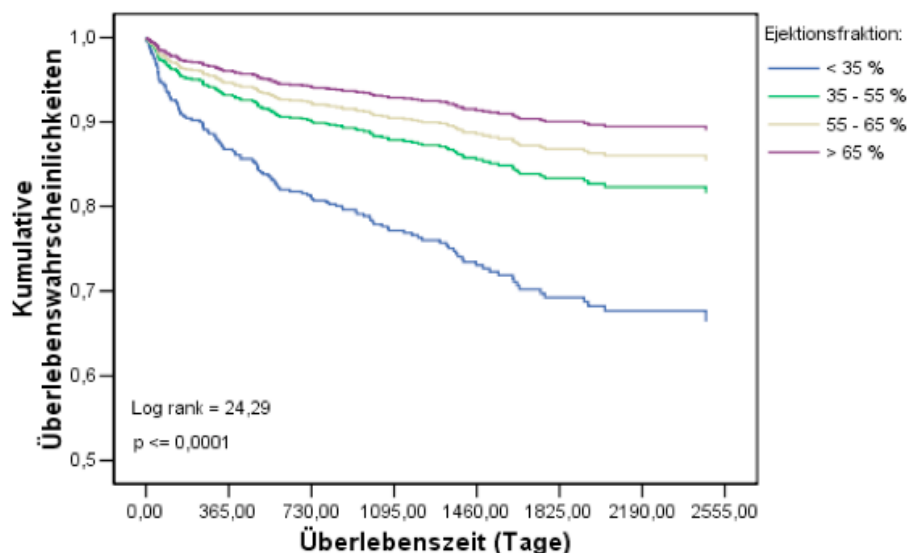


Abb. 61 Kaplan–Meier-Kurve im Complete Case Modellansatz für Ejektionsfraktion



### 3.3.1.21 Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz

Zusammenfassend werden drei HR-Plots, abhängig vom Skalenniveau der potentiellen Prädiktoren, angegeben. Den HR-Plots ist in der linken Hälfte das Ergebnis der univariaten Cox Regressionsanalyse der jeweiligen potentiellen Prädiktoren zu entnehmen; d.h. Prädiktorkategorie/n, Risikoverhältnis (HR), 95 % CI des Risikoverhältnisses und Signifikanzwert (p-Wert). In den Abbildungen der rechten Hälfte sind die Werte des Risikoverhältnisses für jeden potentiellen Prädiktor als kleines Quadrat markiert. Die 95 % CIs sind als Linie, jeweils begrenzt durch das 2,5 % Quantil und das 97,5 % Quantil, dargestellt.

Diese Ergebnisse waren Grundlage der Bewertung der potentiellen Prädiktoren bezüglich ihrer Qualifikation für die multivariate Cox Regressionsanalyse. Es schieden die Prädiktoren aus, die Kategorien enthielten, deren 95 % CI den Zahlenwert eins, in den Abbildungen als senkrechte Linie markiert, inkludierten. Als zweites Kriterium galt ein definiertes Signifikanzniveau von  $p \leq 0,200$ , was einem zulässigen  $\alpha$ -Fehler von 20 % entspricht. Prädiktoren mit Kategorien deren Signifikanzwerte (p-Wert)  $> 0,200$  war schieden aus.

Von den quantitativen potentiellen Prädiktoren wurde CK maximal von der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz ausgeschlossen, da das 95 % CI des Risikoverhältnisses den Zahlenwert eins inkludierten. (Abb. 62)

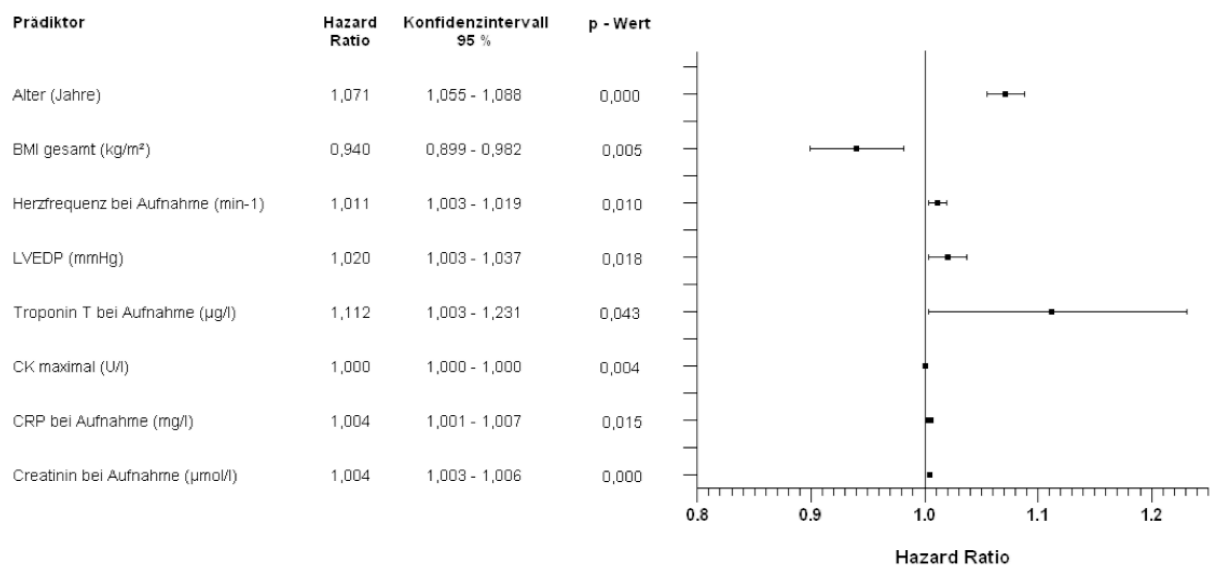


Abb. 62 Hazard-Ratio-Plot im Complete Case Modellansatz für quantitative potentielle Prädiktoren

Von den qualitativ-dichotomen, potentiellen Prädiktoren wurden arterieller Hypertonus und Verbesserung des TFG von der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz ausgeschlossen, da das jeweilige 95 % CI des Risikoverhältnisses den Zahlenwert eins inkludierten und entsprechende Signifikanzwerte  $> 0,200$  waren. (Abb. 63)

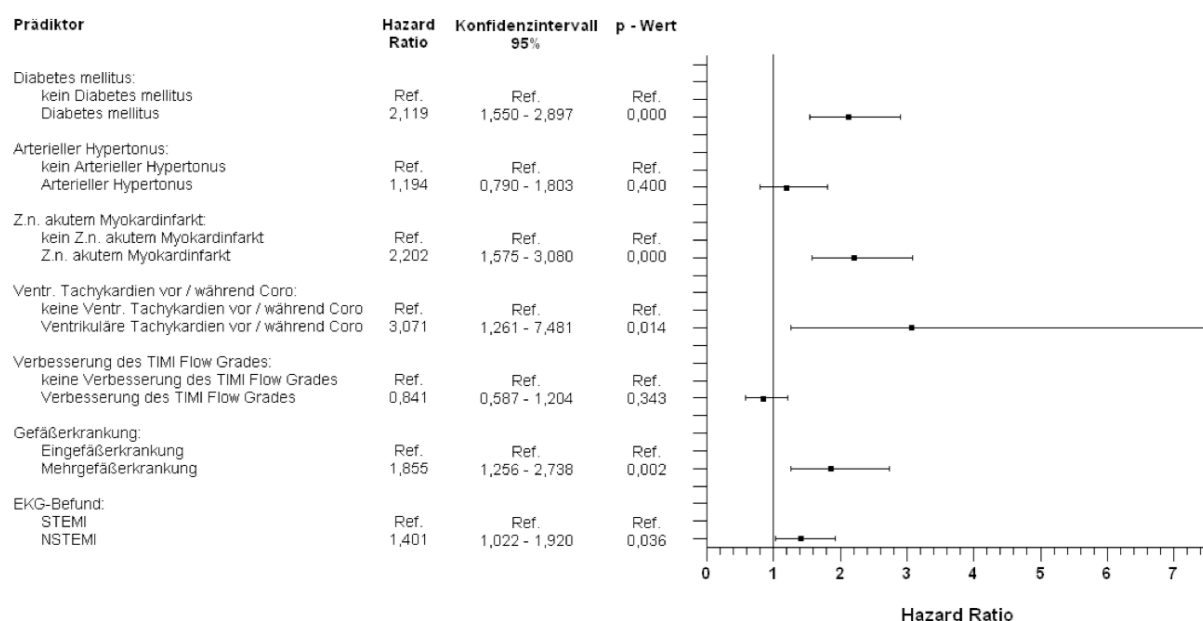


Abb. 63 Hazard-Ratio-Plot im Complete Case Modellansatz für qualitativ-dichotome potentielle Prädiktoren

Von den qualitativ-ordinalen potentiellen Prädiktoren wurden TFG prä, und cTFC von der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz ausgeschlossen, da das jeweilige 95 % CI des Risikoverhältnisses den Zahlenwert eins inkludierte und entsprechende Signifikanzwerte  $> 0,200$  waren. Der potentielle Prädiktor TFG post verblieb aufgrund seiner Gesamtsignifikanz von 0,066 (vgl. Tabelle 20) im Modell. (Abb. 70)

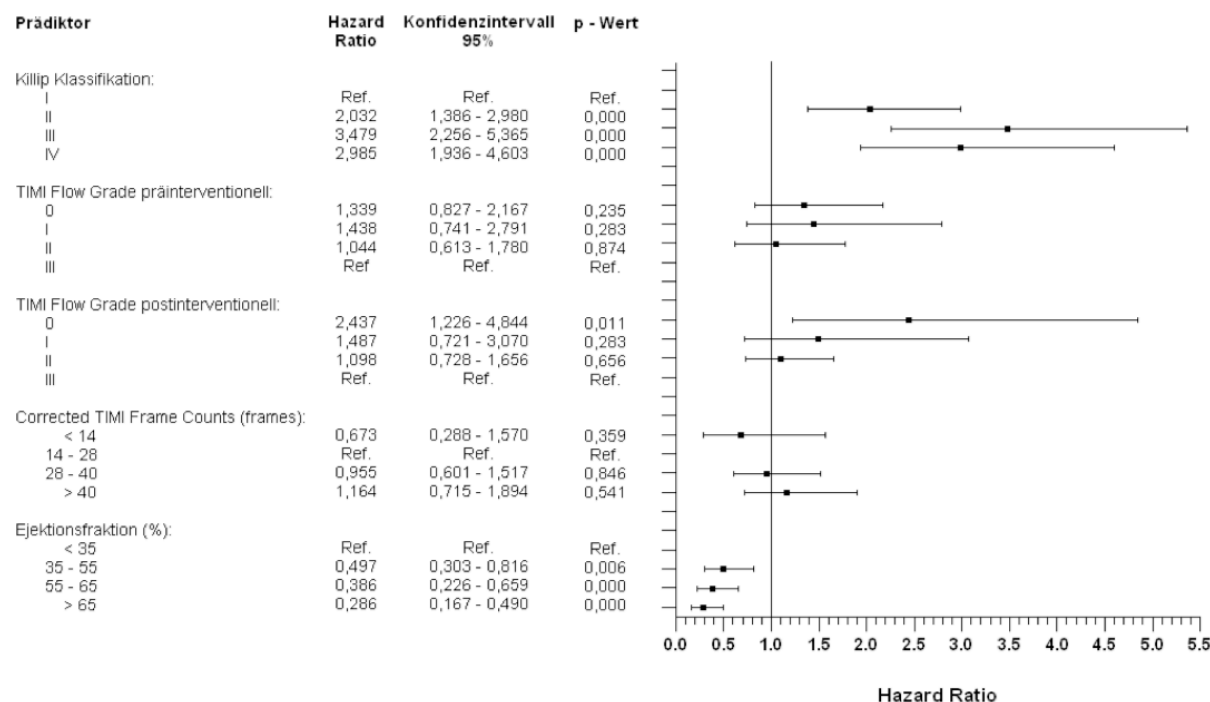


Abb. 64 Hazard-Ratio-Plot im Complete Case Modellansatz für qualitativ-ordinale potentielle Prädiktoren

Zusammenfassend verblieben, nach univariater Cox Regressionsanalyse, fünfzehn von zwanzig potentiellen Prädiktoren im Modell zur multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz.

Im Folgenden werden diese nun als univariate Prädiktoren, nicht mehr als potentielle Prädiktoren bezeichnet.

### 3.3.2 Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz

Die folgende Darstellung der Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz erfolgt einzeln für jeden potentiellen Prädiktor.

Aufgeführt wird jeweils der Output der univariaten Cox Regressionsanalyse, sowie eine grafische Darstellung des Vergleichs der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten der Prädiktorkategorien in Form von Kaplan-Meier-Kurven.

Abschließend ist eine Übersicht der Ergebnisse in Form von HR-Plots angegeben.

#### 3.3.2.1 Das Alter bei Infarkt

Im Vergleich zur Referenzkategorie Alter bei Infarkt  $\leq 69,6$  Jahre zeigte die Kategorie Alter bei Infarkt  $> 69,6$  Jahre ein 3,905-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 2,801 – 5,445). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 24)

Tabelle 24 Univariater Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Alter bei Infarkt

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Einteilung_Alter_bei_Infarkt	1,362	,170	64,574	1	,000	3,905	2,801	5,445

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen der Kategorie Alter bei Infarkt  $> 69,6$  Jahre und der Kategorie Alter bei Infarkt  $\leq 69,6$  Jahre. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 75,13. (Abb. 65)

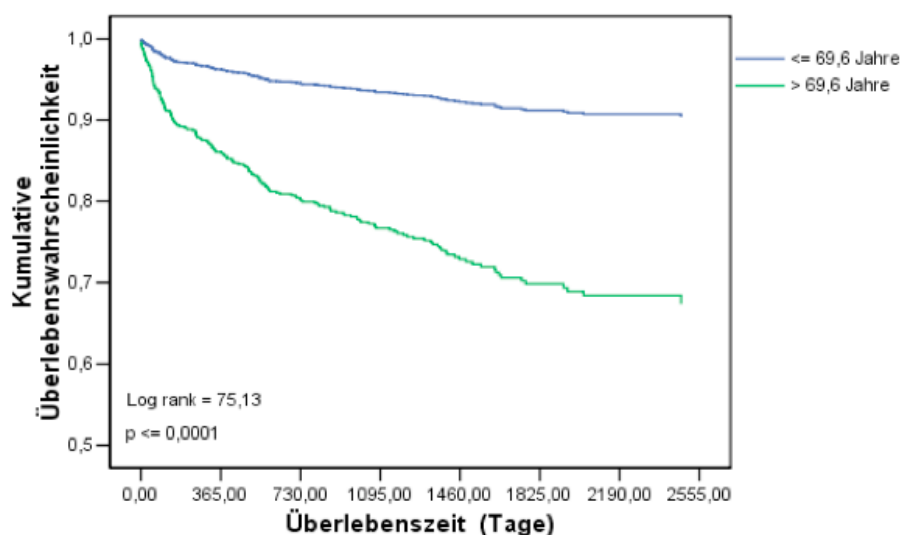


Abb. 65 Kaplan-Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Alter bei Infarkt

### 3.3.2.2 Der Body Mass Index

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie BMI  $\leq 27,43 \text{ kg/m}^2$  zeigte die Kategorie BMI  $> 27,43 \text{ kg/m}^2$  ein 0,522-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,362 – 0,753). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,083-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,729 – 1,610). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,692 nicht signifikant. (Tabelle 25)

Tabelle 25 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für BMI

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Einteilung_BMI			14,116	2	,001			
M_Einteilung_BMI(1)	-,649	,187	12,111	1	,001	,522	,362	,753
M_Einteilung_BMI(2)	,080	,202	,157	1	,692	1,083	,729	1,610

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von 0,0007 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 14,66. (Abb. 66)

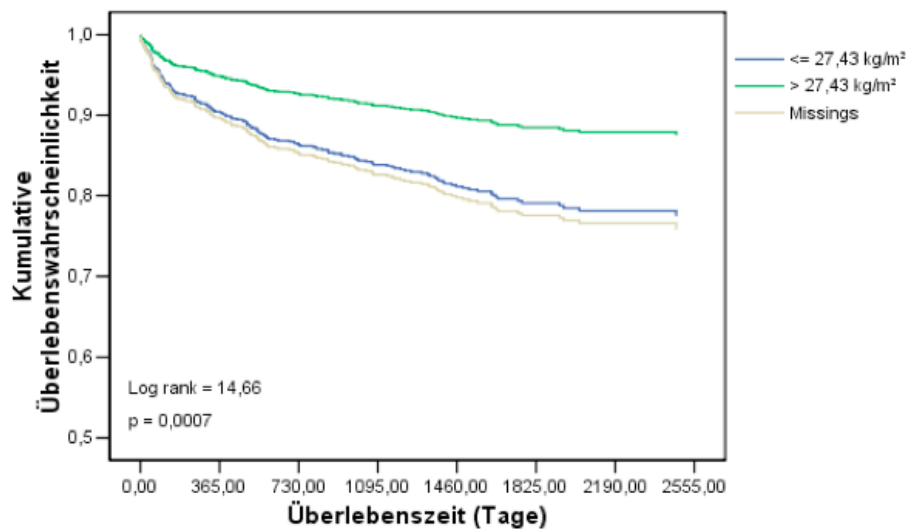


Abb. 66 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für BMI

### 3.3.2.3 Die Herzfrequenz bei Aufnahme

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,002$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie HF bei Aufnahme  $\leq 87 \text{ min}^{-1}$  zeigte die Kategorie HF bei Aufnahme  $> 87 \text{ min}^{-1}$  ein 1,882-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,311 – 2,703). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,445-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,988 – 2,114). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,058 nicht signifikant. (Tabelle 26)

Tabelle 26 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Herzfrequenz bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme			12,462	2	,002			
M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme(1)	,632	,185	11,732	1	,001	1,882	1,311	2,703
M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme(2)	,368	,194	3,595	1	,058	1,445	,988	2,114

Die Kaplan-Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von 0,0017 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 12,81. (Abb. 67)

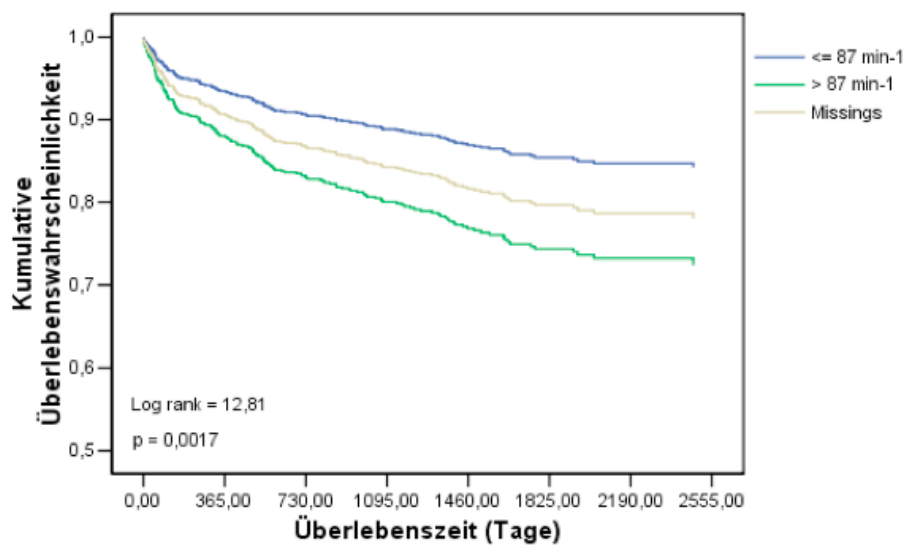


Abb. 67 Kaplan-Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Herzfrequenz bei Aufnahme

### 3.3.2.4 Der linksventrikuläre enddiastolische Druck

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie  $\text{LVEDP} \leq 21 \text{ mmHg}$  zeigte die Kategorie  $\text{LVEDP} > 21 \text{ mmHg}$  ein 1,572-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,097 – 2,253). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,014 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,977-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 2,006 – 4,417). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 27)

Tabelle 27 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für LVEDP

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Einteilung_LVEDP			29,592	2	,000			
M_Einteilung_LVEDP(1)	,452	,184	6,074	1	,014	1,572	1,097	2,253
M_Einteilung_LVEDP(2)	1,09	,201	29,360	1	,000	2,977	2,006	4,417

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 31,71. (Abb. 68)

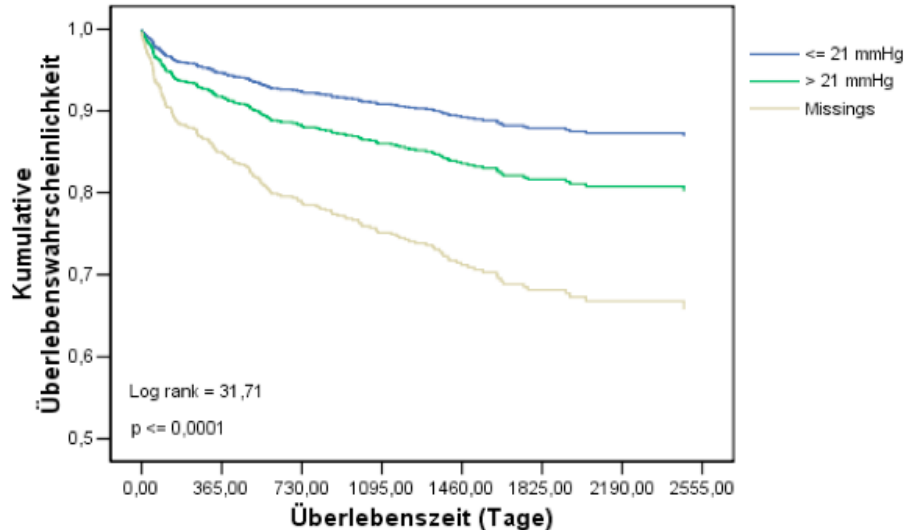


Abb. 68 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für LVEDP

### 3.3.2.5 Der Troponin T Wert bei Aufnahme

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie TnT bei Aufnahme  $\leq 0,54 \mu\text{g/l}$  zeigte die Kategorie TnT bei Aufnahme  $> 0,54 \mu\text{g/l}$  ein 2,342-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,495 – 3,668). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,573-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,741 – 3,802). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 28)

Tabelle 28 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Troponin T bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme			23,387	2	,000			
M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme(1)	,851	,229	13,820	1	,000	2,342	1,495	3,668
M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme(2)	,945	,199	22,477	1	,000	2,573	1,741	3,802

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 25,05. (Abb. 69)

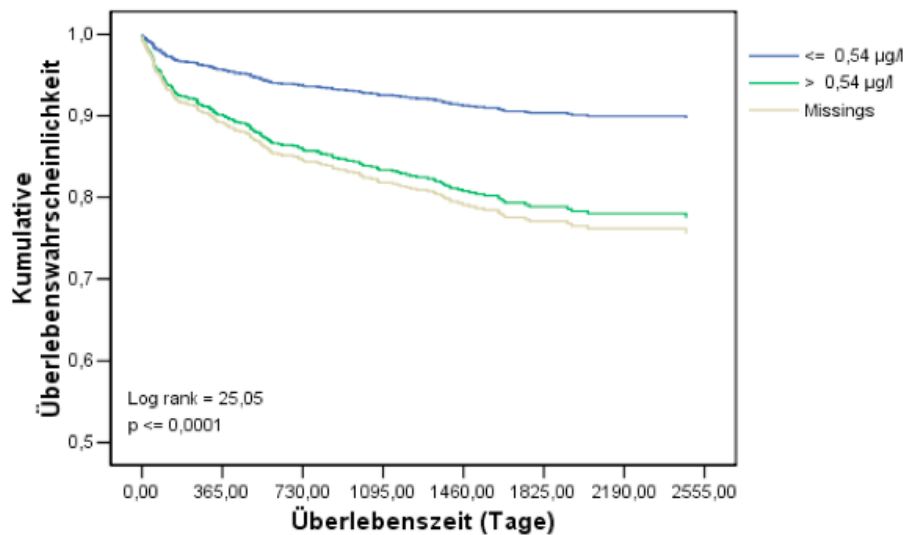


Abb. 69 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Troponin T bei Aufnahme

### 3.3.2.6 Der maximale plasmatische Wert der Kreatinkinase

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie CK maximal  $\leq 360,5$  U/l zeigte die Kategorie CK maximal  $> 360,5$  U/l ein 0,462-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,327 – 0,653). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,457-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,989 – 2,146). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,057 nicht signifikant. (Tabelle 29)

Tabelle 29 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für CK maximal

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Einteilung_CK_maximal			36,246	2	,000			
M_Einteilung_CK_maximal(1)	-,772	,176	19,181	1	,000	,462	,327	,653
M_Einteilung_CK_maximal(2)	,376	,198	3,616	1	,057	1,457	,989	2,146

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien.

Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 39,24. (Abb. 70)

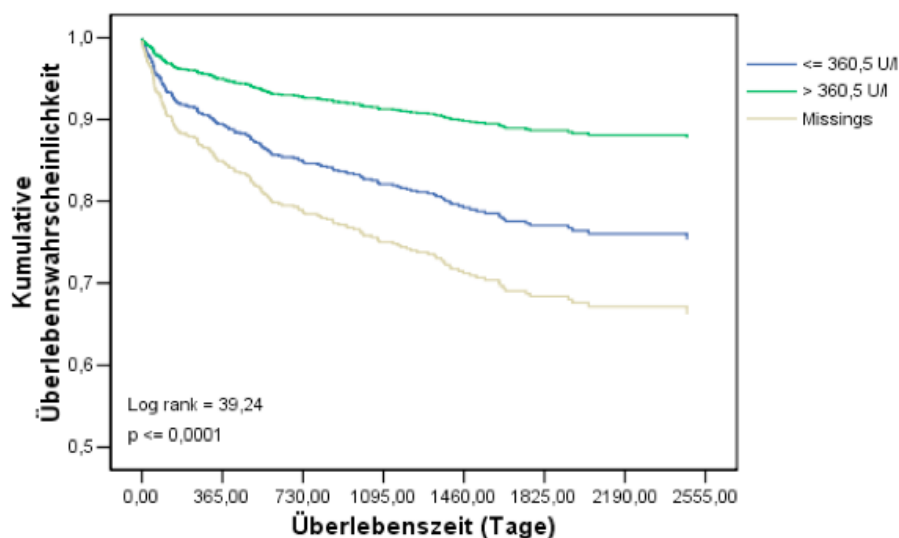


Abb. 70 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für CK maximal



### 3.3.2.7 Der Wert des plasmatischen C-reaktiven Proteins bei Aufnahme

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie CRP bei Aufnahme  $\leq 8,9$  mg/l zeigte die Kategorie CRP bei Aufnahme  $> 8,9$  mg/l ein 2,564-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,778 – 3,695). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,493-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,670 – 3,720). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 30)

Tabelle 30 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für CRP bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme			29,429	2	,000			
M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme(1)	,941	,187	25,464	1	,000	2,564	1,778	3,695
M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme(2)	,913	,204	19,989	1	,000	2,493	1,670	3,720

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 31,62. (Abb. 71)

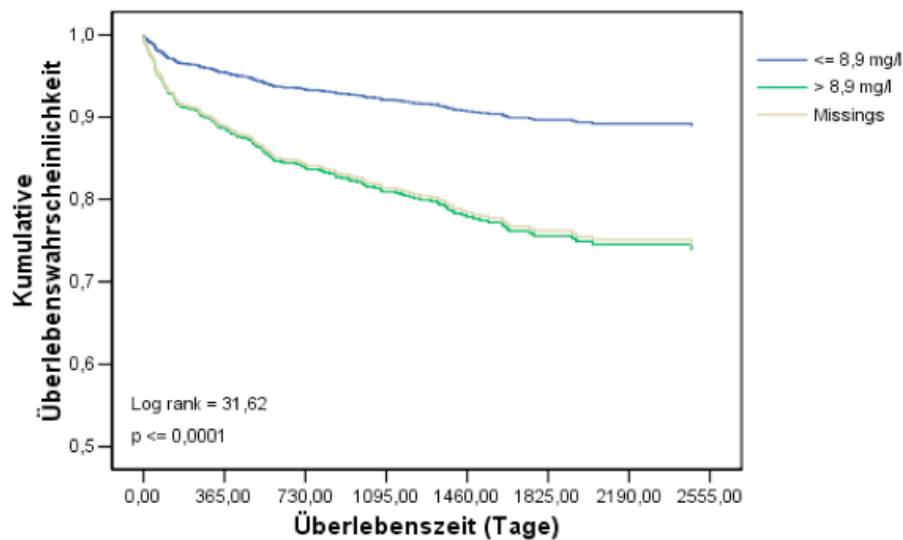


Abb. 71 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für CRP bei Aufnahme

### 3.3.2.8 Der plasmatische Kreatininwert bei Aufnahme

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie Crea bei Aufnahme  $\leq 84,5 \mu\text{mol/l}$  zeigte die Kategorie Crea bei Aufnahme  $> 84,5 \mu\text{mol/l}$  ein 2,326-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,627 – 3,325). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 3,265-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 2,152 – 4,954). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 31)

Tabelle 31 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Crea bei Aufnahme

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme			34,718	2	,000			
M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme(1)	,844	,182	21,427	1	,000	2,326	1,627	3,325
M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme(2)	1,2	,213	30,934	1	,000	3,265	2,152	4,954

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 37,71. (Abb. 72)

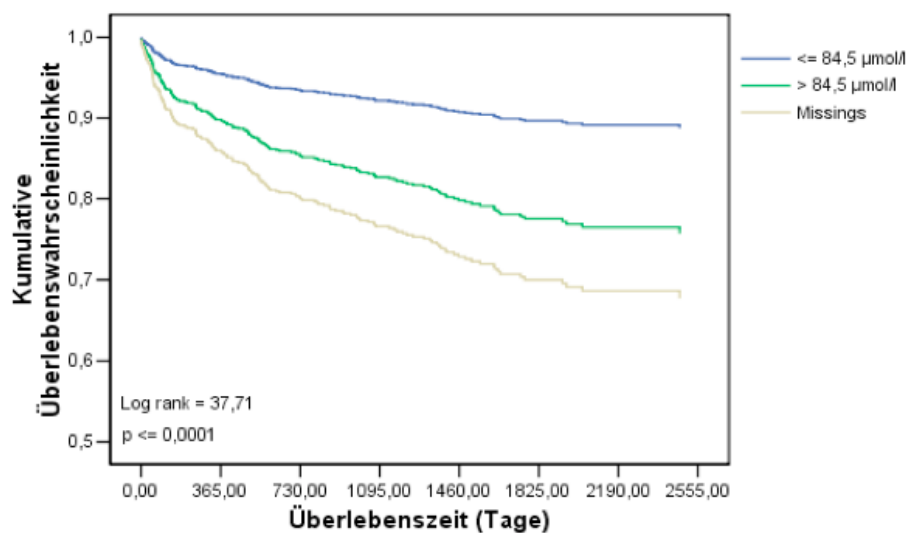


Abb. 72 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Crea bei Aufnahme

### 3.3.2.9 Der Status des Diabetes mellitus

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie kein Diabetes mellitus zeigte die Kategorie Diabetes mellitus ein 2,118-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,549 – 2,865). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 6,820-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 2,509 – 18,540). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 32)

Tabelle 32 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Diabetes mellitus

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Diabetes_mellitus			32,472	2	,000			
M_Diabetes_mellitus(1)	,750	,160	22,103	1	,000	2,118	1,549	2,895
M_Diabetes_mellitus(2)	1,920	,510	14,155	1	,000	6,820	2,509	18,540

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 36,82. (Abb. 73)

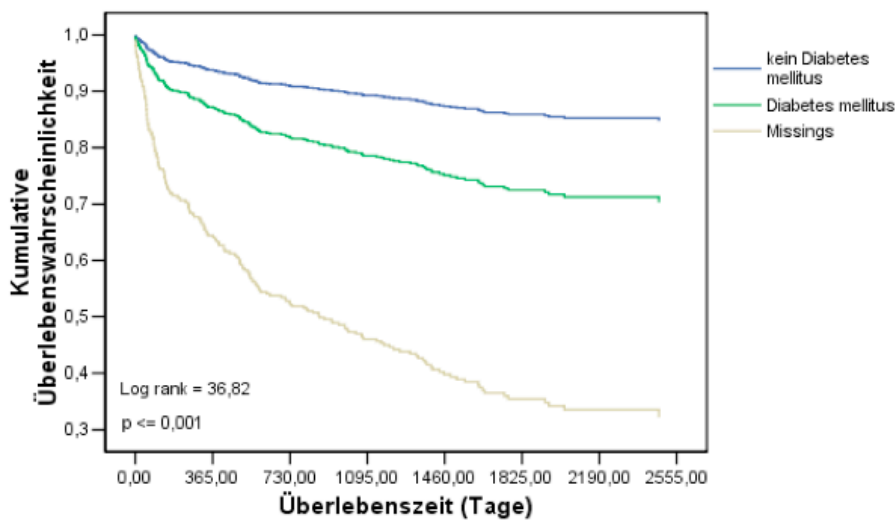


Abb. 73 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Diabetes mellitus

### 3.3.2.10 Der Status des arteriellen Hypertonus

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,003$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie kein arterieller Hypertonus zeigte die Kategorie arterieller Hypertonus ein 1,193-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,790 – 1,803). Das Ergebnis war mit einem  $p$ -Wert von 0,400 nicht signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 6,286-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 2,198 – 17,984). Das Ergebnis war mit einem  $p$ -Wert von 0,001 signifikant. (Tabelle 33)

Tabelle 33 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für arterieller Hypertonus

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Arterieller_Hypertonus			11,843	2	,003			
M_Arterieller_Hypertonus(1)	,177	,210	,707	1	,400	1,193	,790	1,803
M_Arterieller_Hypertonus(2)	1,838	,536	11,752	1	,001	6,286	2,198	17,984

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,0006 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien.

Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 14,80. (Abb. 74)

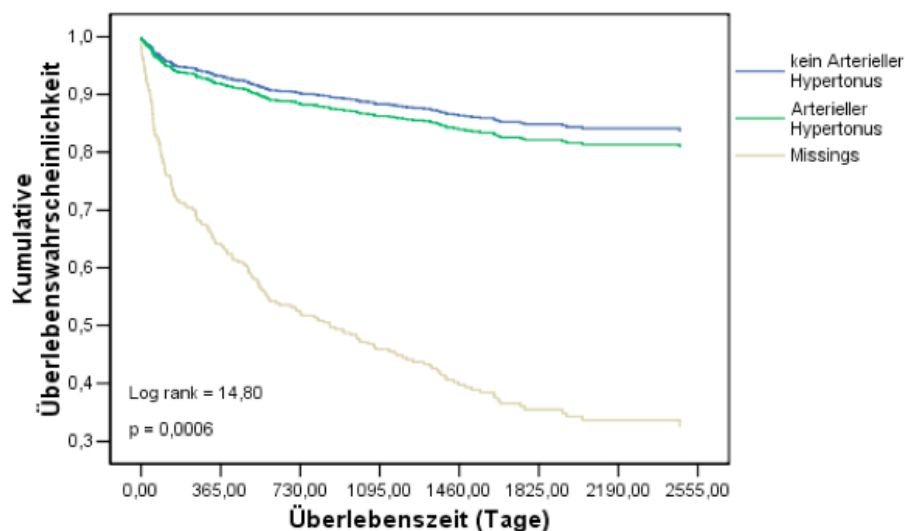


Abb. 74 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für arterieller Hypertonus

### 3.3.2.11 Der Zustand nach akutem Myokardinfarkt

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie kein Z.n. AMI zeigte die Kategorie Z.n. AMI ein 2,199-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,572 – 3,075). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,821-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,377 – 5,782). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. (Tabelle 34)

Tabelle 34 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Z.n. akutem Myokardinfarkt

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt			26,063	2	,000			
M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt(1)	,788	,171	21,191	1	,000	2,199	1,572	3,075
M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt(2)	1,0	,366	8,027	1	,005	2,821	1,377	5,782

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 27,67. (Abb. 75)

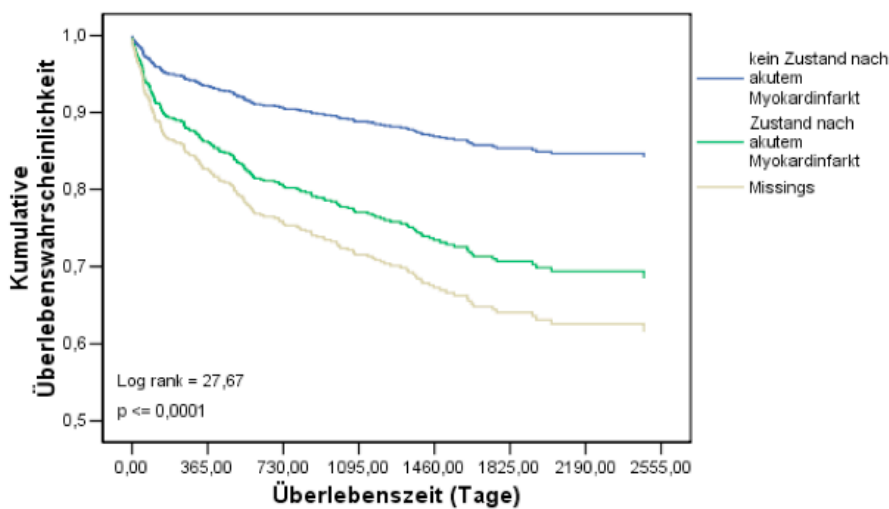


Abb. 75 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Z.n. akutem Myokardinfarkt

### 3.3.2.12 Ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie

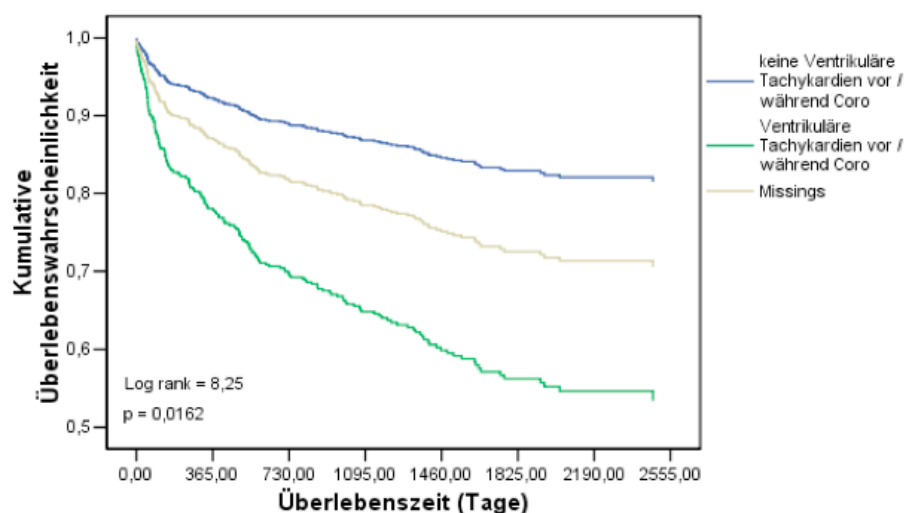
Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,023$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie keine VTs vor oder während Koronarangiographie zeigte die Kategorie VTs vor oder während Koronarangiographie ein 3,070-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,260 - 7,478). Das Ergebnis war mit einem  $p$ -Wert von 0,014 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,711-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,757 – 3,868). Das Ergebnis war mit einem  $p$ -Wert von 0,197 nicht signifikant. (Tabelle 35)

**Tabelle 35** Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro			7,560	2	,023			
M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro(1)	1,122	,454	6,096	1	,014	3,070	1,260	7,478
M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro(2)	,537	,416	1,668	1	,197	1,711	,757	3,868

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,0162 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 8,25. (Abb. 76)



**Abb. 76** Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie

### 3.3.2.13 Der Status der koronaren Gefäßerkrankung

Im Vergleich zur Referenzkategorie Eingefäßerkrankung zeigte die Kategorie Mehrgefäßerkrankung ein 1,855-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,256 – 2,738). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,002 signifikant. (Tabelle 36)

Tabelle 36 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für koronare Gefäßerkrankung								
Einteilung_ Gefaesserkrankung	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
	,618	,199	9,661	1	,002	1,855	1,256	2,738

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von 0,0016, einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den beiden Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 9,97. (Abb.77)

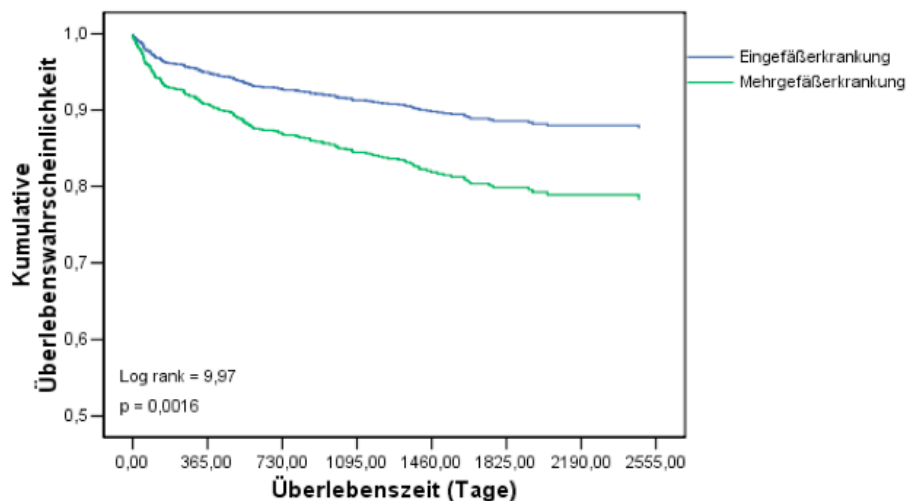


Abb. 77 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für koronare Gefäßerkrankung

### 3.3.2.14 Der EKG-Befund bei Aufnahme: STEMI oder NSTEMI

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,003$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie STEMI zeigte die Kategorie NSTEMI ein 1,398-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,020 – 1,916). Das Ergebnis war mit einem  $p$ -Wert von 0,037 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,506-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,438 – 4,368). Das Ergebnis war mit einem  $p$ -Wert von 0,001 signifikant. (Tabelle 37)

Tabelle 37 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für EKG-Befund

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
M_Einteilung_EKG_Befund			11,892	2	,003			
M_Einteilung_EKG_Befund(1)	,335	,161	4,334	1	,037	1,398	1,020	1,916
M_Einteilung_EKG_Befund(2)	,919	,283	10,508	1	,001	2,506	1,438	4,368

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,002 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 12,40. (Abb. 78)

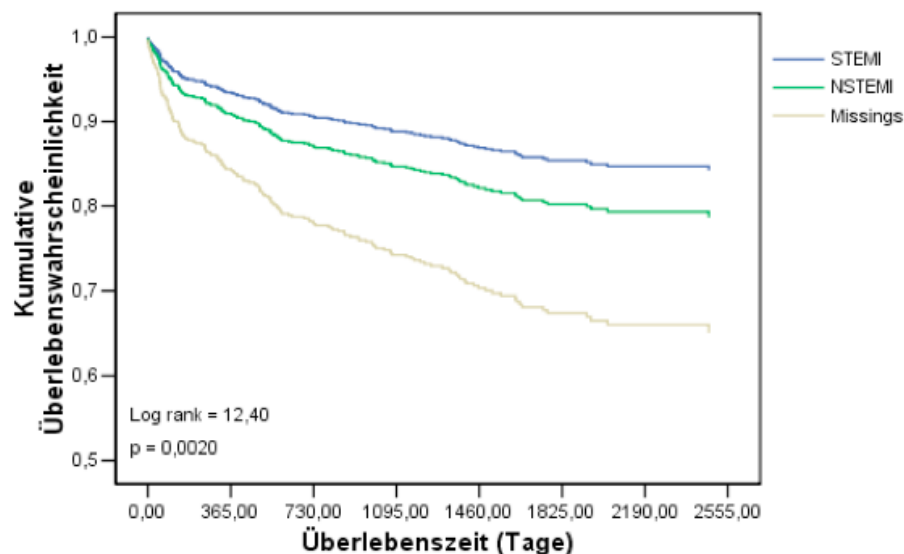


Abb. 78 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für EKG-Befund



### 3.3.2.15 Die Killip Klassifikation

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie Killip Klasse I zeigte die Kategorie Killip Klasse II ein 2,032-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,386 – 2,980), die Kategorie Killip Klasse III ein 3,479-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 2,256 – 5,365) und die Kategorie Killip Klasse IV ein 2,985-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,936 – 4,603). Die Ergebnisse waren mit  $p$ -Werten von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 38)

Tabelle 38 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Killip Klassifikation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Killip_Klassifikation			44,715	3	,000			
Killip_Klassifikation(1)	,709	,195	13,199	1	,000	2,032	1,386	2,980
Killip_Klassifikation(2)	1,247	,221	31,815	1	,000	3,479	2,256	5,365
Killip_Klassifikation(3)	1,094	,221	24,515	1	,000	2,985	1,936	4,603

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 49,15. (Abb. 79)

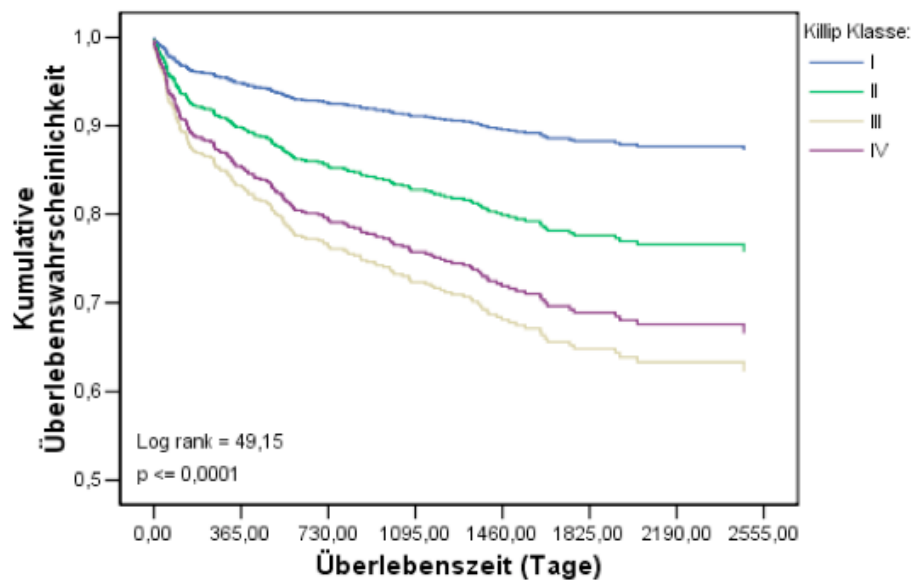


Abb. 79 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Killip Klassifikation

### 3.3.2.16 Der präinterventionelle TIMI flow grade

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p = 0,037$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie TFG prä III zeigte die Kategorie TFG prä II ein 1,046-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,614 – 1,783), die Kategorie TFG prä I ein 1,443-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,743 – 2,801) und die Kategorie TFG prä 0 ein 1,343-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,830 – 2,174). Die Ergebnisse waren mit  $p$ -Werten von 0,867, 0,278 und 0,230 nicht signifikant. Die Kategorie alternative Therapie (kein Interventionsversuch) zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,439-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,287 – 4,624). Das Ergebnis war mit einem  $p$ -Wert von 0,006 signifikant. (Tabelle 39)

Tabelle 39 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für TIMI flow grade präinterventionell

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
E_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell			10,205	4	,037			
E_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell(1)	,045	,272	,028	1	,867	1,046	,614	1,783
E_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell(2)	,367	,338	1,175	1	,278	1,443	,743	2,801
E_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell(3)	,295	,246	1,440	1	,230	1,343	,830	2,174
E_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_praeinterventionell(4)	,892	,326	7,469	1	,006	2,439	1,287	4,624

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem  $p$ -Wert von 0,0315 einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 10,60. (Abb. 80)

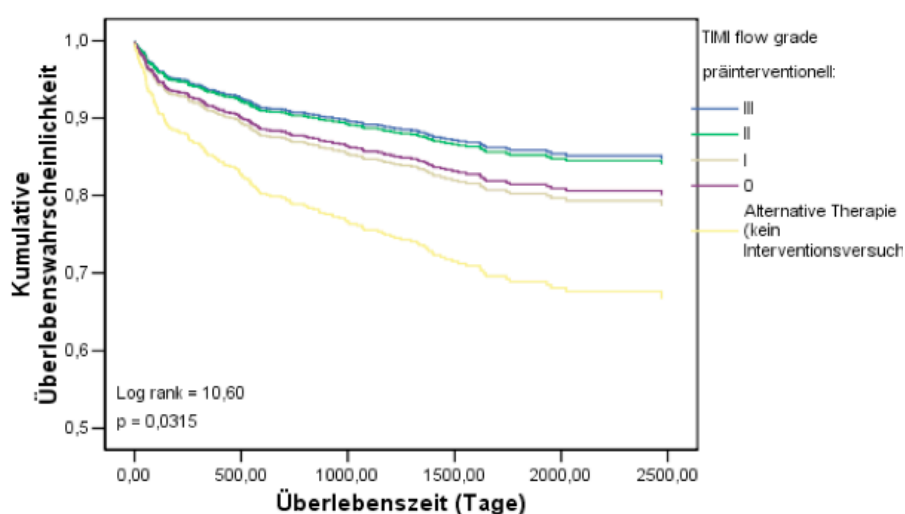


Abb. 80 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für TIMI flow grade präinterventionell

### 3.3.2.17 Der postinterventionelle TIMI flow grade

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie TFG post III zeigte die Kategorie TFG post II ein 1,099-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,729 – 1,657) und die Kategorie TFG post I ein 1,486-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,720 – 3,067). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,653 und 0,284 nicht signifikant. Die Kategorie TFG post 0 zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,437-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,226 – 4,842). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,011 signifikant. Die Kategorie alternative Therapie (kein Interventionsversuch) zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,923-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,980 – 4,314). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. In der Kategorie Missings kamen keine Zielereignisse vor. Eine Angabe über das Risiko in dieser Kategorie wurde bei einer Fallzahl von fünf nicht vorgenommen. (Tabelle 40)

Tabelle 40 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für TIMI flow grade postinterventionell

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell			33,68	5	,000			
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(1)	,094	,210	,202	1	,653	1,099	,729	1,657
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(2)	,396	,370	1,148	1	,284	1,486	,720	3,067
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(3)	,891	,350	6,460	1	,011	2,437	1,226	4,842
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(4)	1,073	,199	29,15	1	,000	2,923	1,980	4,314
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(5)	-10	158	,004	1	,950	,000	,000	1,7+130

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 37,89. Der Kurvenverlauf der Kategorie Missings zeigte aufgrund des Nichtvorhandenseins von Zielereignissen eine konstante kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 1,0. (Abb. 81)

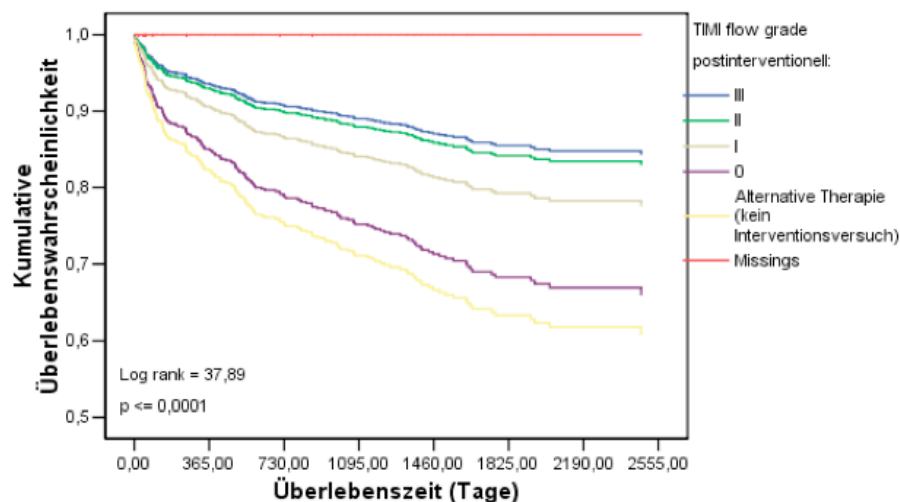


Abb. 81 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für TIMI flow grade postinterventionell

### 3.3.2.18 Der Verlauf des TIMI flow grade

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie keine Verbesserung des TFG zeigte die Kategorie Verbesserung des TFG ein 0,844-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,590 – 1,209). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,355 nicht signifikant. Die Kategorie alternative Therapie (kein Interventionsversuch) zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,396-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,546 – 3,714). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. In der Kategorie Missings kamen keine Zielereignisse vor. Eine Angabe über das Risiko in dieser Kategorie wurde bei einer Fallzahl von fünf nicht vorgenommen. (Tabelle 41)

Tabelle 41 Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Verbesserung des TIMI flow grade

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
EM_Verbesserung_des_TIMI_Flow_Grades			28,397	3	,000			
EM_Verbesserung_des_TIMI_Flow_Grades(1)	-,169	,183	,855	1	,355	,844	,590	1,209
EM_Verbesserung_des_TIMI_Flow_Grades(2)	,874	,224	15,262	1	,000	2,396	1,546	3,714
EM_Verbesserung_des_TIMI_Flow_Grades(3)	-10,1	157	,004	1	,948	,000	,000	7,7+128

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 32,03. Der Kurvenverlauf der Kategorie Missings zeigte aufgrund des Nichtvorhandenseins von Zielereignissen eine konstante kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit von 1,0. (Abb. 82)

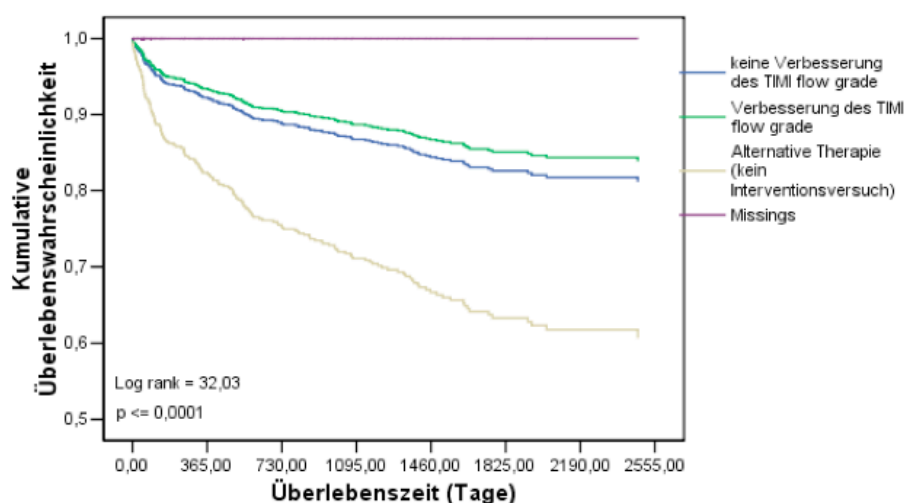


Abb. 82 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Verbesserung des TIMI flow grade

### 3.3.2.19 Der corrected TIMI frame count

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie cTFC 14 – 27 frames zeigte die Kategorie cTFC < 14 frames ein 0,668-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,286 – 1,558), die Kategorie cTFC 28 – 40 frames ein 0,961-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,605 – 1,527) und die Kategorie cTFC > 40 frames ein 1,169-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,719 – 1,903). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,350, 0,866 und 0,529 nicht signifikant. Die Kategorie alternative Therapie (kein Interventionsversuch) zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,933-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,910 – 4,502). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie frustrane Rekanalisation (Interventionsversuch) zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,880-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,084 – 3,259). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,025 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,505-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,740 – 3,060). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,259 nicht signifikant. (Tabelle 42)

**Tabelle 42** Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für corrected TIMI frame count

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
EM_Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count			34,756	6	,000			
EM_Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(1)	-,404	,432	,872	1	,350	,668	,286	1,558
EM_Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(2)	-,040	,236	,028	1	,866	,961	,605	1,527
EM_Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(3)	,157	,248	,397	1	,529	1,169	,719	1,903
EM_Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(4)	1,076	,219	24,203	1	,000	2,933	1,910	4,502
EM_Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(5)	,631	,281	5,054	1	,025	1,880	1,084	3,259
EM_Einteilung_2_Corrected_TIMI_Frame_Count(6)	,409	,362	1,274	1	,259	1,505	,740	3,060

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien. Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 37,91. (Abb. 83)

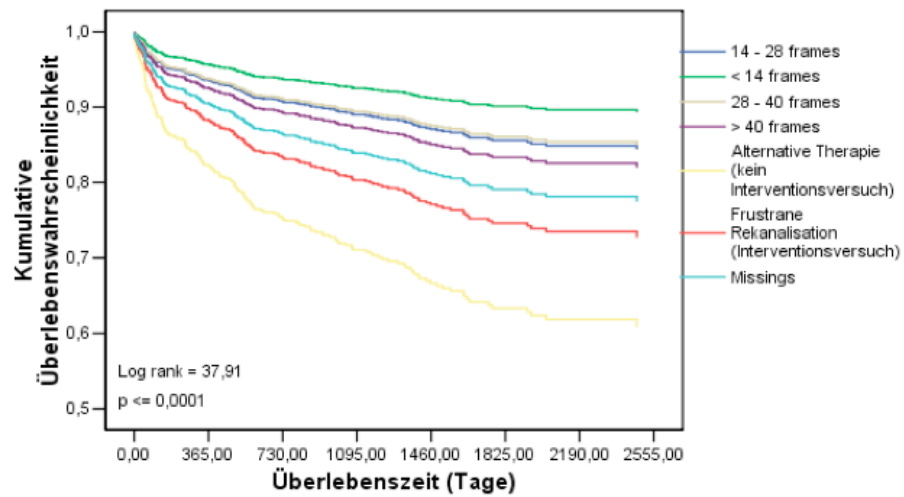


Abb. 83 Kaplan-Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für corrected TIMI frame count

### 3.3.2.20 Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $p \leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie EF < 35 % zeigte die Kategorie EF 35 – 54,9 % ein 0,498-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,303 – 0,817), die Kategorie EF 55 – 64,9 % ein 0,387-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,227 – 0,661) und die Kategorie EF > 65 % ein 0,287-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,167 – 0,492). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,006, 0,001 und  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Kontraindikationen zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,340-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 1,325 – 4,131). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant. Die Kategorie Transösophageale Echokardiographie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,672-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,823 – 3,399). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,155 nicht signifikant. Die Kategorie Bypass zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,191-fach erhöhtes Risiko (95 % CI 0,282 – 5,032). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,812 nicht signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,799-fach erniedrigtes Risiko (95 % CI 0,384 – 1,664). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,549 nicht signifikant. (Tabelle 43)

**Tabelle 43** Univariate Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz für Ejektionsfraktion

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
EM_Einteilung_ Ejektionsfraktion			81,830	7	,000			
EM_Einteilung_ Ejektionsfraktion(1)	-,697	,253	7,619	1	,006	,498	,303	,817
EM_Einteilung_ Ejektionsfraktion(2)	-,949	,273	12,093	1	,001	,387	,227	,661
EM_Einteilung_ Ejektionsfraktion(3)	-1,248	,275	20,557	1	,000	,287	,167	,492
EM_Einteilung_ Ejektionsfraktion(4)	,850	,290	8,592	1	,003	2,340	1,325	4,131
EM_Einteilung_ Ejektionsfraktion(5)	,514	,362	2,018	1	,155	1,672	,823	3,399
EM_Einteilung_ Ejektionsfraktion(6)	,175	,735	,057	1	,812	1,191	,282	5,032
EM_Einteilung_ Ejektionsfraktion(7)	-,224	,374	,359	1	,549	,799	,384	1,664

Die Kaplan–Meier-Kurve zeigte mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  einen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Kategorien.

Das Ergebnis des Log rank Tests betrug 100,20. (Abb. 84)

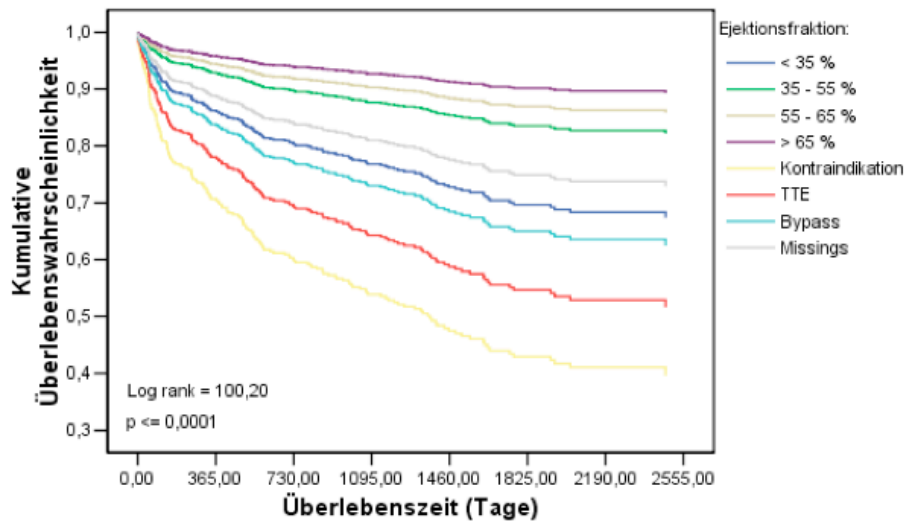


Abb. 84 Kaplan–Meier-Kurve im Single Imputation Modellansatz für Ejektionsfraktion

### 3.3.2.21 Zusammenfassung der Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz

Zusammenfassend werden drei HR-Plots, abhängig vom Skalenniveau der potentiellen Prädiktoren, angegeben.

Den HR-Plots ist in der linken Hälfte das Ergebnis der univariaten Cox Regressionsanalyse der jeweiligen potentiellen Prädiktoren zu entnehmen, d.h. Prädiktorkategorie/n, Risikoverhältnis (HR), 95 % CI des Risikoverhältnisses und Signifikanzwert (p-Wert). In den Abbildungen der rechten Hälfte sind die Werte des Risikoverhältnisses für jeden potentiellen Prädiktor als kleines Quadrat markiert. Die 95 % CIs sind als Linie, jeweils begrenzt durch das 2,5 % Quantil und das 97,5 % Quantil, dargestellt.

Diese Ergebnisse waren Grundlage der Bewertung der potentiellen Prädiktoren bezüglich ihrer Qualifikation für die multivariate Cox Regressionsanalyse. Es schieden die Prädiktoren aus, die Kategorien enthielten, deren 95 % CI den Zahlenwert eins, in den Abbildungen als senkrechte Linie markiert, inkludierten. Als zweites Kriterium galt ein definiertes Signifikanzniveau von  $p \leq 0,200$ , was einem zulässigen  $\alpha$ -Fehler von 20 % entspricht. Prädiktoren mit Kategorien, deren Signifikanzwerte ( $p$  – Wert)  $> 0,200$  war, schieden aus.

Kategorien zur Darstellung der fehlenden Werte eines potentiellen Prädiktors waren für diese Auswahl nicht relevant.

Von den kategorisierten quantitativen potentiellen Prädiktoren wurde kein Prädiktor von der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz ausgeschlossen. Nur Kategorien zur Darstellung fehlender Werte enthielten 95 % CIs des Risikoverhältnisses, die den Zahlenwert eins inkludierten.

(Abb. 85)



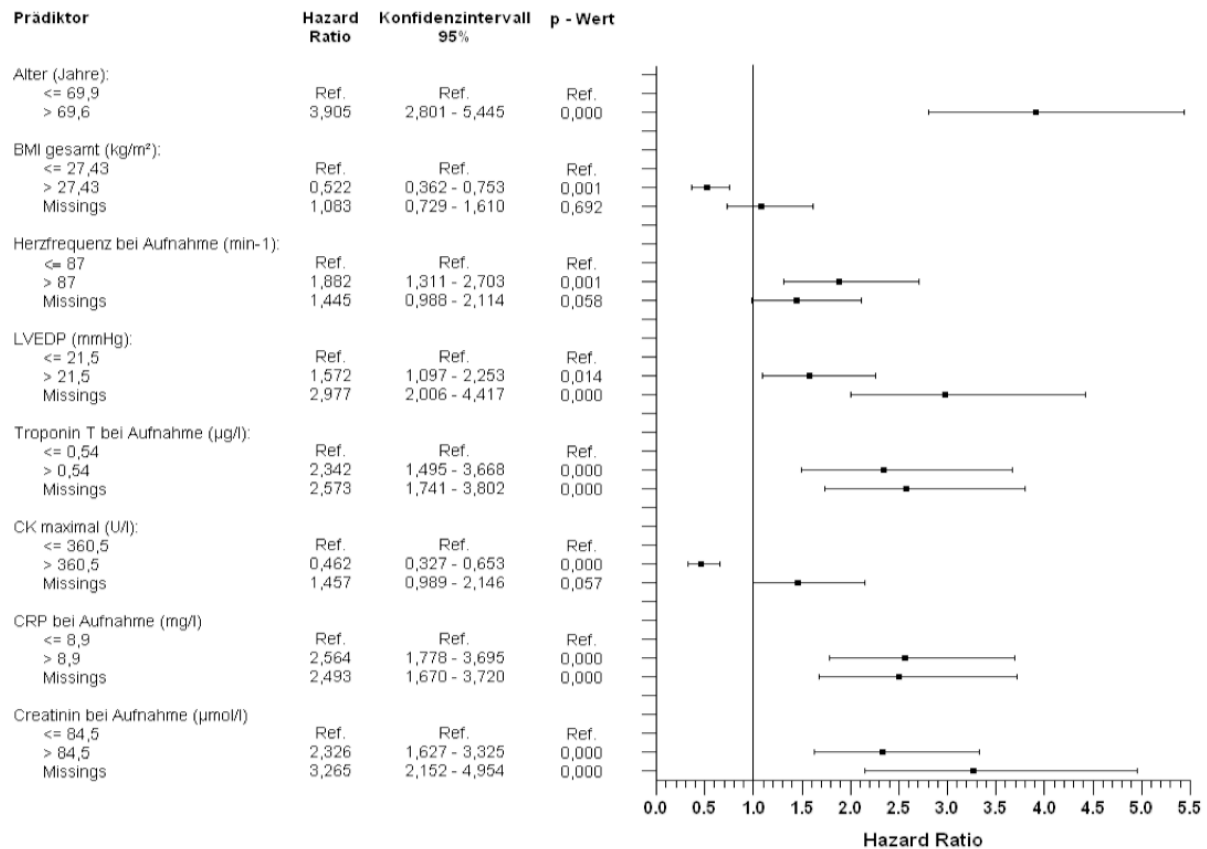


Abb. 85 Hazard-Ratio-Plot im Single Imputation Modellansatz für kategorisierte quantitative potentielle Prädiktoren

Von den qualitativ-dichotomen, potentiellen Prädiktoren wurden arterieller Hypertonus und Verbesserung des TFG von der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz ausgeschlossen, da das jeweilige 95 % CI des Risikoverhältnisses den Zahlenwert eins inkludierte und der entsprechende Signifikanzwert > 0,200 war. (Abb. 86)

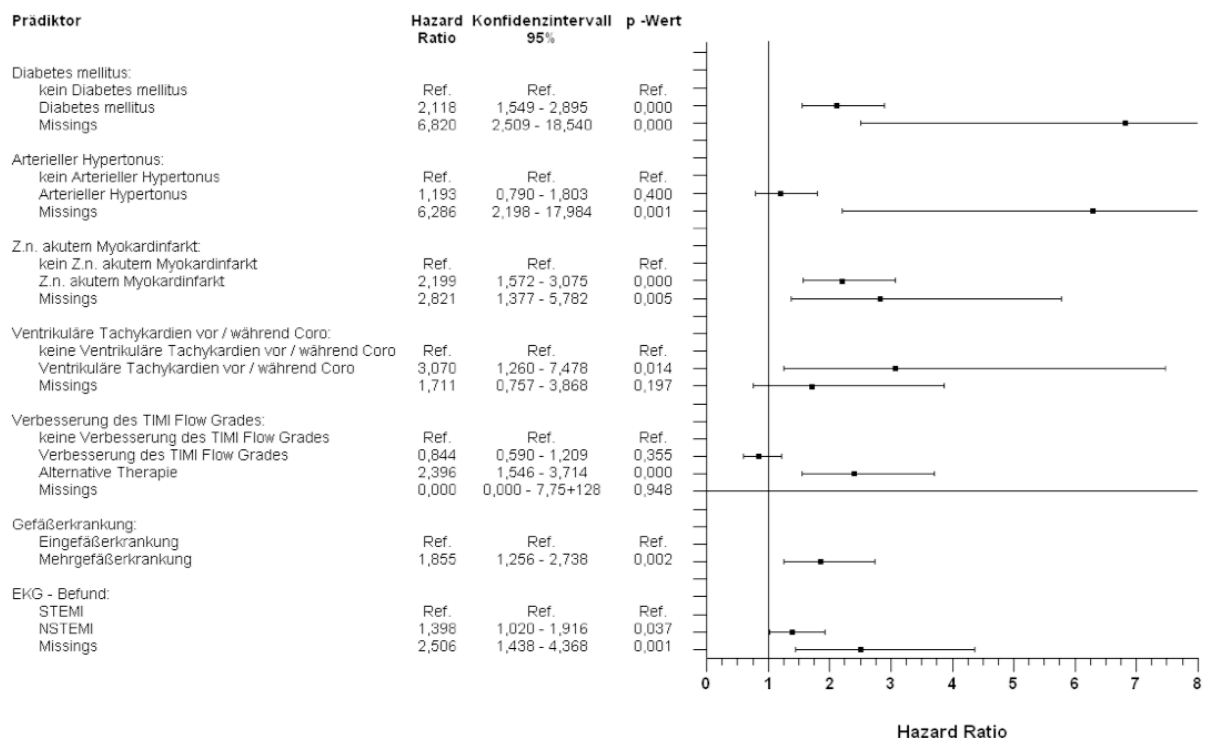


Abb. 86 Hazard-Ratio-Plot im Single Imputation Modellansatz für qualitativ-dichotome potentielle Prädiktoren

Von den qualitativ–ordinalen potentiellen Prädiktoren wurden TFG prä, und cTFC von der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz ausgeschlossen, da das jeweilige 95 % CI des Risikoverhältnisses den Zahlenwert eins inkludierte und der entsprechende Signifikanzwert  $> 0,200$  war. Der potentielle Prädiktor TFG post verblieb aufgrund des signifikanten Ergebnisses für die Kategorie TFG post 0 im Vergleich zur Referenzkategorie im Modell.

(Abb. 87)

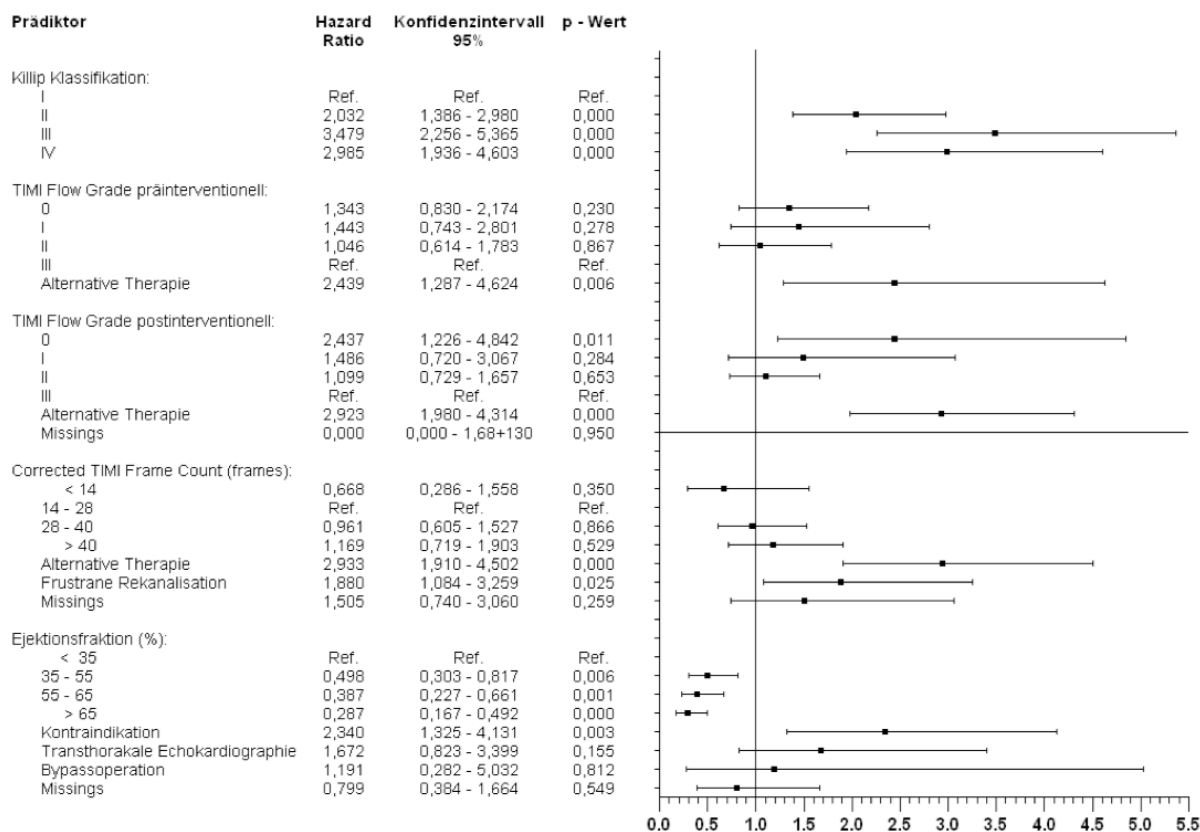


Abb. 87 Hazard-Ratio-Plot im Single Imputation Modellansatz für qualitativ–ordinale potentielle Prädiktoren

Zusammenfassend verblieben, nach univariater Cox Regressionsanalyse, sechzehn von zwanzig potentiellen Prädiktoren im Modell zur multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz.

Im Folgenden werden diese nun als univariate Prädiktoren, nicht mehr als potentielle Prädiktoren bezeichnet.

### 3.3.3 Ergebnisse der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz

Nach einführendem Überblick über die Fallverarbeitung für den Complete Case Modellansatz erfolgte die Modelldarstellung nach Auswahl der univariat signifikanten Prädiktoren mittels Rückwärtsselektion auf Basis der LR–Statistik. Dieses Modell stellte das Referenzmodell dar. Folgende Modelle, nach Auswahl der univariat signifikanten Prädiktoren mittels Vorwärtsselektion auf Basis der LR–Statistik und nach direktem Einschluss aller univariat signifikanten Prädiktoren ohne Elimination, dienten als Vergleichsmodelle.

### 3.3.3.1 Auswertung der Fallverarbeitung

Tabelle 44 Auswertung der Fallverarbeitung der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz

		N	Percent
Cases available in analysis	Event <sup>a</sup>	23	2,2%
	Censored	301	28,7%
	Total	324	30,9%
Cases dropped	Cases with missing values	724	69,1%
	Cases with negative time	0	,0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	,0%
	Total	724	69,1%
Total		1048	100,0%

a. Dependent Variable: Überlebte Tage gesamt

Im Complete Case Modellansatz der multivariaten Cox Regressionsanalyse gingen von den gesamten 1048 Fällen des korrigierten Modellkollektivs 724 Fälle aufgrund von fehlenden Werten nicht in die Analyse ein. Es verblieben 324 Fälle in der Analyse.

Von der Gesamtzahl von 170 Zielereignissen wurden 147 nicht berücksichtigt. Gegenstand der Analyse waren somit 23 Zielereignisse und 301 Nicht-Zielereignisse (zensierte Fälle). (Tabelle 44)

### 3.3.3.2 Modelldarstellung nach Auswahl der univariat signifikanten Prädiktoren mittels Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

Tabelle 45 Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik im Complete Case Modellansatz

Step	-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
		Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1	224,840	40,697	21	,006	35,463	21	,025
2	225,559	40,474	18	,002	,720	3	,869
3	227,407	39,111	15	,001	1,848	3	,605
4	227,881	38,963	14	,000	,474	1	,491
5	228,397	38,817	13	,000	,515	1	,473
6	228,883	38,348	12	,000	,486	1	,486
7	232,098	34,266	9	,000	3,215	3	,360
8	232,617	33,547	8	,000	,520	1	,471
9	234,126	32,021	7	,000	1,508	1	,219
10	235,917	30,562	6	,000	1,791	1	,181
11	237,594	29,332	5	,000	1,677	1	,195
12	239,889	26,954	4	,000	2,295	1	,130
13	242,444	24,026	3	,000	2,555	1	,110

n. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 260,303

o. Beginning Block Number 1. Method = Backward Stepwise (Likelihood Ratio)

Im Rahmen der Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik wurden dreizehn

Iterationsschritte, in denen zwölf der fünfzehn univariat signifikanten Prädiktoren aus dem multivariaten Cox Regressionsmodell ausgeschlossen wurden, durchgeführt.

Der -2 Log-Likelihood Wert des Startmodells ohne Prädiktoren (Konstanten-Modell) betrug 260,303. Nach Aufnahme aller fünfzehn Prädiktoren (Modellschritt Step 1) betrug der Wert 224,840. Im Endmodell (Modellschritt Step 13), nach Ausschluss der zwölf multivariat nicht signifikanten Prädiktoren, betrug der -2

Log-Likelihood Wert 242,444. Das Endmodell war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 45)

Durch Rückwärtsselektion aus dem multivariaten Cox Regressionsmodell schrittweise ausgeschlossen wurden nach Schritt 1 Killip Klassifikation mit einem p-Wert von 0,864, nach Schritt 2 TFG post mit einem p-Wert von 0,641, nach Schritt 3 EKG-Befund mit einem p-Wert von 0,492, nach Schritt 4 CRP bei Aufnahme mit einem p-Wert von 0,494, nach Schritt 5 Crea bei Aufnahme mit einem p-Wert von 0,426, nach Schritt 6 LVEF mit

einem p-Wert von 0,336, nach Schritt 7 LVEDP mit einem p-Wert von 0,477, nach Schritt 8 TnT bei Aufnahme mit einem p-Wert von 0,157, nach Schritt 9 BMI mit einem p-Wert von 0,216, nach Schritt 10 Diabetes mellitus mit einem p-Wert von 0,182, nach Schritt 11 Status der koronaren Gefäßerkrankung mit einem p-Wert von 0,118 und nach Schritt 12 Z.n. AMI mit einem p-Wert von 0,088. (Tabelle 46)

Tabelle 46 Ausgeschlossene Prädiktoren aus der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz bei Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

		Variables not in the Equation						
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)
								Lower Upper
Step 1	Killip_Klassifikation			,738	3	,864		
	Killip_Klassifikation(1)	,493	,582	,718	1	,397	1,637	,523 5,120
	Killip_Klassifikation(2)	,154	,876	,031	1	,860	1,167	,209 6,499
	Killip_Klassifikation(3)	,332	,850	,153	1	,696	1,394	,264 7,374
Step 2	TIMI_Flow_Grade_postinterventionell			1,681	3	,641		
	TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(1)	-,486	1,112	,191	1	,662	,615	,070 5,446
	TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(2)	-,435	1,221	,127	1	,722	,647	,059 7,083
	TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(3)	-,735	,602	1,491	1	,222	,479	,147 1,560
Step 3	Einteilung_EKG_Befund	,325	,472	,472	1	,492	1,383	,548 3,491
Step 4	CRP_bei_Aufnahme_mgl	-,004	,006	,467	1	,494	,996	,983 1,008
Step 5	Crea_bei_Aufnahme_moll	,003	,003	,635	1	,426	1,003	,996 1,009
Step 6	Einteilung_Ejektionsfraktion			3,381	3	,336		
	Einteilung_Ejektionsfraktion(1)	-1,070	,741	2,087	1	,149	,343	,080 1,465
	Einteilung_Ejektionsfraktion(2)	-,583	,694	,705	1	,401	,558	,143 2,176
	Einteilung_Ejektionsfraktion(3)	-1,253	,761	2,708	1	,100	,286	,064 1,270
Step 7	LVEDP_mmHg	-,020	,028	,507	1	,477	,980	,929 1,035
Step 8	Troponin_T_bei_Aufnahme_gl	,154	,108	2,004	1	,157	1,166	,943 1,442
Step 9	BMI_kgm	-,067	,054	1,534	1	,216	,935	,841 1,040
Step 10	Diabetes_mellitus	,609	,456	1,779	1	,182	1,838	,751 4,497
Step 11	Einteilung_Gefaesserkrankung	-,743	,475	2,445	1	,118	,476	,187 1,207
Step 12	Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt	,835	,490	2,905	1	,088	2,305	,882 6,020

Die im Endmodell verbliebenen drei multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, HF bei Aufnahme und VTs vor oder während Koronarangiographie.

Bei Zunahme des Alters bei Infarkt um 1 Jahr zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,057-fache (95 % CI 1,017 – 1,098). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. Bei Zunahme der HF um 1 Schlag pro Minute zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,031-fache (95 % CI 1,009 – 1,054). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,006 signifikant. Die Kategorie VTs vor oder während Koronarangiographie im Vergleich zur Kategorie keine VTs vor oder während Koronarangiographie zeigte ein

21,713-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 2,686 – 175,509). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,004 signifikant. (Tabelle 47)

**Tabelle 47** Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz nach Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

Variables in the Equation									
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 13	Alter_bei_Infarkt_Jahre	,055	,020	7,892	1	,005	1,057	1,017	1,098
	HF_bei_Aufnahme_min1	,031	,011	7,583	1	,006	1,031	1,009	1,054
	Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro	3,078	1,066	8,333	1	,004	21,713	2,686	175,509

### 3.3.3.3 Vergleichsweise Modelldarstellung nach Auswahl der univariat signifikanten Prädiktoren mittels Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

**Tabelle 48** Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik im Complete Case Modellansatz

Step	-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
		Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1	257,182	9,758	1	,002	3,120	1	,077
2	249,171	17,160	2	,000	8,011	1	,005
3	242,444	24,026	3	,000	6,727	1	,009

d. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 260,303

e. Beginning Block Number 1. Method = Forward Stepwise (Likelihood Ratio)

Im Rahmen der Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik wurden drei Iterationsschritte, in denen drei der fünfzehn univariat signifikanten Prädiktoren in das multivariate Cox Regressionsmodell eingeschlossen wurden, durchgeführt.

Der -2 Log-Likelihood Wert des Startmodells ohne Prädiktoren (Konstanten – Modell) betrug 260,303.

Nach Aufnahme der drei Prädiktoren betrug der Wert im Endmodell (Modellschritt – Step 3) 242,444. Das Endmodell war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 48)

Die in das Endmodell aufgenommenen drei multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, HF bei Aufnahme und VTs vor oder während Koronarangiographie.

Bei Zunahme des Alters bei Infarkt um 1 Jahr zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,057-fache (95 % CI 1,017 – 1,098). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. Bei Zunahme der HF um 1 Schlag pro Minute zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,031-fache (95 % CI 1,009 – 1,054). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,006 signifikant. Die Kategorie VTs vor oder während Koronarangiographie im Vergleich zur Kategorie keine VTs vor oder während Koronarangiographie zeigte ein 21,713-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 2,686 – 175, 509). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,004 signifikant. (Tabelle 49)

Tabelle 49 Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz nach Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

Variables in the Equation									
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 3	Alter_bei_Infarkt_Jahre	,055	,020	7,892	1	,005	1,057	1,017	1,098
	HF_bei_Aufnahme_min1	,031	,011	7,583	1	,006	1,031	1,009	1,054
	Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro	3,078	1,066	8,333	1	,004	21,713	2,686	175,509

Die weiteren zwölf Prädiktoren, BMI, LVEDP, TnT bei Aufnahme, CRP bei Aufnahme, Crea bei Aufnahme, Diabetes mellitus, Z.n. AMI, Gefäßerkrankung, EKG-Befund, Killip Klassifikation, TFG post und LVEF erwiesen sich im multivariaten Cox Regressionsmodell nach Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik mit p-Werten > 0,050 als nicht signifikant.

### 3.3.3.4 Vergleichsweise Modelldarstellung nach direktem Einschluss aller univariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion

Tabelle 50 Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion im Complete Case Modellansatz

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
224,840	40,697	21	,006	35,463	21	,025

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 260,303

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Im Rahmen des direkten Einschlusses aller Prädiktoren ohne Selektion wurden alle fünfzehn univariat signifikanten Prädiktoren in das multivariate Cox Regressionsmodell eingeschlossen.

Der -2 Log-Likelihood Wert des Startmodells ohne Prädiktoren

(Konstanten – Modell) betrug 260,303. Nach Aufnahme aller fünfzehn Prädiktoren betrug der Wert im Endmodell 224,840. Das Endmodell war mit einem p-Wert von 0,006 signifikant. (Tabelle 50)

Die im Endmodell multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, HF bei Aufnahme, TnT bei Aufnahme, Z.n. AMI, VTs vor oder während Koronarangiographie und koronare Gefäßerkrankung.

Bei Zunahme des Alters bei Infarkt um 1 Jahr zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,060-fache (95 % CI 1,012 – 1,110). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,013 signifikant. Bei Zunahme der HF um 1 Schlag pro Minute zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,032-fache (95 % CI 1,007 – 1,058). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,013 signifikant. Bei Zunahme von TnT bei Aufnahme um 1 µg/l zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,287-fache (95 % CI 1,004 – 1,651). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,047 signifikant. Die Kategorie Z. n AMI im Vergleich zur Kategorie kein Z.n. AMI zeigte ein 2,898-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,008 – 8,329). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,048 signifikant. Die Kategorie VTs vor oder während Koronarangiographie im Vergleich zur Kategorie keine VTs vor oder während Koronarangiographie zeigte ein 25,027-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,968 – 318,220). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,013 signifikant. Die Kategorie

Mehrfäßerkrankung im Vergleich zur Kategorie Eingefäßerkrankung zeigte ein 0,287-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,093 – 0,891). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,031 signifikant.

Die weiteren neun Prädiktoren, BMI, LVEDP, CRP bei Aufnahme, Crea bei Aufnahme, Diabetes mellitus, EKG-Befund, Killip Klassifikation, TFG post und LVEF erwiesen sich im multivariaten Cox Regressionsmodell nach direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion mit p-Werten > 0,050 als nicht signifikant. (Tabelle. 51)

**Tabelle 51** Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz nach direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Alter_bei_Infarkt_Jahre	,058	,023	6,143	1	,013	1,060	1,012	1,110
BMI_kgm	-,061	,059	1,067	1	,302	,941	,838	1,056
HF_bei_Aufnahme_min1	,032	,013	6,226	1	,013	1,032	1,007	1,058
LVEDP_mmHg	-,038	,032	1,345	1	,246	,963	,904	1,026
Troponin_T_bei_Aufnahme_gl	,252	,127	3,951	1	,047	1,287	1,004	1,651
CRP_bei_Aufnahme_mgl	-,007	,007	,785	1	,376	,993	,979	1,008
Crea_bei_Aufnahme_moll	,004	,004	1,160	1	,282	1,004	,997	1,011
Diabetes_mellitus	,997	,518	3,712	1	,054	2,711	,983	7,477
Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt	1,064	,539	3,901	1	,048	2,898	1,008	8,329
Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro	3,220	1,297	6,160	1	,013	25,027	1,968	318,220
Einteilung_Gefaesserkkrankung	-1,248	,578	4,667	1	,031	,287	,093	,891
Einteilung_EKG_Befund	,451	,503	,801	1	,371	1,569	,585	4,209
Killip_Klassifikation			,738	3	,864			
Killip_Klassifikation(1)	,493	,582	,718	1	,397	1,637	,523	5,120
Killip_Klassifikation(2)	,154	,876	,031	1	,860	1,167	,209	6,499
Killip_Klassifikation(3)	,332	,850	,153	1	,696	1,394	,264	7,374
TIMI_Flow_Grade_postinterventionell			1,779	3	,619			
TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(1)	-,496	1,133	,192	1	,662	,609	,066	5,612
TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(2)	-,418	1,192	,123	1	,726	,658	,064	6,807
TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(3)	-,770	,607	1,605	1	,205	,463	,141	1,523
Einteilung_Ejektionsfraktion			3,345	3	,341			
Einteilung_Ejektionsfraktion(1)	-1,227	,796	2,377	1	,123	,293	,062	1,395
Einteilung_Ejektionsfraktion(2)	-,715	,741	,930	1	,335	,489	,115	2,091
Einteilung_Ejektionsfraktion(3)	-1,385	,841	2,712	1	,100	,250	,048	1,301



### 3.3.4 Ergebnisse der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz

Nach einführendem Überblick über die Fallverarbeitung für den Single Imputation Modellansatz erfolgt die Modelldarstellung nach Auswahl der univariat signifikanten Prädiktoren mittels Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik. Dieses Modell stellt das Referenzmodell dar. Folgende Modelle, nach Auswahl der univariat signifikanten Prädiktoren mittels Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik und nach direktem Einschluss aller univariat signifikanten Prädiktoren ohne Elimination, dienen als Vergleichsmodelle.

#### 3.3.4.1 Auswertung der Fallverarbeitung

Tabelle 52 Auswertung der Fallverarbeitung der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz

		N	Percent
Cases available in analysis	Event <sup>a</sup>	170	16,2%
	Censored	878	83,8%
	Total	1048	100,0%
Cases dropped	Cases with missing values	0	,0%
	Cases with negative time	0	,0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	,0%
	Total	0	,0%
Total		1048	100,0%

a. Dependent Variable: Überlebte Tage gesamt

Im Single Imputation Modellansatz der multivariaten Cox Regressionsanalyse gingen alle 1048 Fällen des korrigierten Modellkollektivs in die Analyse ein. Gegenstand der Analyse waren somit 170 Zielereignisse und 878 Nicht-Zielereignisse (zensierte Fälle). (Tabelle 52)

#### 3.3.4.2 Modelldarstellung nach Auswahl der univariat signifikanten Prädiktoren mittels Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

Tabelle 53 Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik im Single Imputation Modellansatz

Step	-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
		Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1	2066,461	283,239	39	,000	229,884	39	,000
2	2066,799	283,222	38	,000	,338	1	,561
3	2068,768	279,641	36	,000	1,969	2	,374
4	2071,235	270,077	34	,000	2,467	2	,291
5	2073,248	268,129	32	,000	2,013	2	,366
6	2075,938	265,623	30	,000	2,691	2	,260
7	2079,114	262,752	28	,000	3,176	2	,204
8	2083,082	259,900	26	,000	3,967	2	,138
9	2087,231	257,422	24	,000	4,149	2	,126
10	2097,086	243,780	19	,000	9,855	5	,079

k. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 2296,345

l. Beginning Block Number 1. Method = Backward Stepwise (Likelihood Ratio)

Im Rahmen der Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik wurden zehn Iterationsschritte in denen neun der sechzehn univariat signifikanten Prädiktoren aus dem multivariaten Cox Regressionsmodell ausgeschlossen wurden durchgeführt.

Der -2 Log-Likelihood Wert des Startmodells ohne Prädiktoren (Konstanten – Modell) betrug 2296,345. Nach Aufnahme aller sechzehn Prädiktoren im (Modellschritt – Step 1) betrug der Wert 2066,461.



Im Endmodell (Modellschritt – Step 10) nach Ausschluss der neun multivariat nicht signifikanten Prädiktoren betrug der –2 Log-Likelihood Wert 2097,086. Das Endmodell war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 53)

Durch Rückwärtsselektion aus dem multivariaten Cox Regressionsmodell schrittweise ausgeschlossen wurden nach Schritt 1 Status der koronaren Gefäßerkrankung mit einem p-Wert von 0,564, nach Schritt 2 HF mit einem p-Wert von 0,362, nach Schritt 3 VTs vor oder während Koronarangiographie mit einem p-Wert von 0,296, nach Schritt 4 EKG-Befund mit einem p-Wert von 0,353, nach Schritt 5 Crea bei Aufnahme mit einem p-Wert von 0,263, nach Schritt 6 LVEDP mit einem p-Wert von 0,214, nach Schritt 7 Z.n. AMI mit einem p-Wert von 0,122, nach Schritt 8 CRP bei Aufnahme mit einem p-Wert von 0,127 und nach Schritt 9 TFG post mit einem p-Wert von 0,137. (Tabelle. 54)

Tabelle 54 Ausgeschlossene Prädiktoren aus der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz bei Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

Variables not in the Equation									
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Einteilung_Gefassserkrankung	,126	,219	,332	1	,564	1,135	,738	1,745
Step 2	M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme			2,031	2	,362			
	M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme(1)	,271	,199	1,864	1	,172	1,312	,889	1,937
Step 3	M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme(2)	-,013	,228	,004	1	,953	,987	,632	1,541
	M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro			2,438	2	,296			
	M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro(1)	,430	,499	,743	1	,389	1,537	,578	4,083
	M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro(2)	-,724	,576	1,582	1	,208	,485	,157	1,498
Step 4	M_Einteilung_EKG_Befund			2,081	2	,353			
	M_Einteilung_EKG_Befund(1)	-,160	,183	,763	1	,382	,852	,595	1,220
	M_Einteilung_EKG_Befund(2)	,313	,347	,813	1	,367	1,367	,693	2,700
Step 5	M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme			2,669	2	,263			
	M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme(1)	,315	,199	2,505	1	,114	1,370	,928	2,025
	M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme(2)	-,005	,564	,000	1	,993	,995	,329	3,006
Step 6	M_Einteilung_LVEDP			3,081	2	,214			
	M_Einteilung_LVEDP(1)	,191	,196	,950	1	,330	1,210	,824	1,778
	M_Einteilung_LVEDP(2)	-,345	,347	,988	1	,320	,708	,359	1,398
Step 7	M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt			4,201	2	,122			
	M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt(1)	,301	,185	2,636	1	,104	1,351	,940	1,942
	M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt(2)	,645	,444	2,115	1	,146	1,906	,799	4,547
Step 8	M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme			4,120	2	,127			
	M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme(1)	,354	,205	2,986	1	,084	1,425	,954	2,129
	M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme(2)	-,106	,340	,097	1	,756	,900	,462	1,751
Step 9	EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell			8,369	5	,137			
	EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(1)	,056	,214	,068	1	,794	1,057	,696	1,607
	EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(2)	,067	,387	,030	1	,863	1,069	,501	2,284
	EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(3)	,706	,363	3,781	1	,052	2,027	,994	4,130
	EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(4)	,522	,221	5,577	1	,018	1,686	1,093	2,600
	EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(5)	-9,82	141	,005	1	,944	,000	,000	2,+115

Die im Endmodell verbliebenen sieben multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, BMI, TnT bei Aufnahme, CK maximal, Diabetes mellitus, Killip Klassifikation und LVEF.

Im Vergleich zur Referenzkategorie Alter bei Infarkt  $\leq 69,6$  Jahre zeigte die Kategorie Alter bei Infarkt  $> 69,6$  Jahre ein 2,552-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,799 – 3,620). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

Im Vergleich zur Referenzkategorie BMI  $\leq 27,43$  kg/m<sup>2</sup> zeigte die Kategorie BMI  $> 27,43$  kg/m<sup>2</sup> ein 0,572-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,390 – 0,838). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,886-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,579 – 1,355). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,576 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,016.

Im Vergleich zur Referenzkategorie TnT bei Aufnahme  $\leq 0,54$  µg/l zeigte die Kategorie TnT bei Aufnahme  $> 0,54$  µg/l ein 1,990-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,258 – 3,150). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,950-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,295 – 2,936). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,003.

Im Vergleich zur Referenzkategorie CK maximal  $\leq 360,5$  U/l zeigte die Kategorie CK maximal  $> 360,5$  U/l ein 0,598-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,418 – 0,855). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,043-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,679 – 1,601). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,848 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,008.

Im Vergleich zur Referenzkategorie kein Diabetes mellitus zeigte die Kategorie Diabetes mellitus ein 1,928-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,384 – 2,686). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 4,075-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,175 – 14,128). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,027 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug  $\leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie Killip Klasse I zeigte die Kategorie Killip Klasse II ein 1,561-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,042 – 2,339), die Kategorie Killip Klasse III ein 1,967-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,247 – 3,103) und die Kategorie Killip Klasse IV ein 1,819-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,137 – 2,910). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,031, 0,004 und 0,013 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,008.

Im Vergleich zur Referenzkategorie EF  $< 35$  % zeigte die Kategorie EF 35 – 54,9 % ein 0,625-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,373 – 1,047). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,074 nicht signifikant. Die Kategorie EF 55 – 64,9 % zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,533-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,304 – 0,934) und die Kategorie EF  $\geq 65$  % ein 0,458-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,259 – 0,808). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,028 und 0,007 signifikant. Die Kategorie Kontraindikationen zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,944-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,073 – 3,521). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,028 signifikant. Die Kategorie transösophageale Echokardiographie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,694-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 %

CI 0,818 – 3,507). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,156 nicht signifikant. Die Kategorie Bypass zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,365-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,066 – 2,021). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,248 nicht signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,900-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,418 – 1,937). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,788 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug  $\leq 0,0001$ . (Tabelle. 55)

Tabelle 55 Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz nach Rückwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

Variables in the Equation								
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)
								Lower Upper
Step 10	Einteilung_Alter_bei_Infarkt	,937	,178	27,556	1	,000	2,552	1,799 3,620
	M_Einteilung_BMI			8,236	2	,016		
	M_Einteilung_BMI(1)	-,559	,195	8,212	1	,004	,572	,390 ,838
	M_Einteilung_BMI(2)	-,121	,217	,312	1	,576	,886	,579 1,355
	M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme			11,817	2	,003		
	M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme(1)	,688	,234	8,639	1	,003	1,990	1,258 3,150
	M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme(2)	,668	,209	10,220	1	,001	1,950	1,295 2,936
	M_Einteilung_CK_maximal			9,623	2	,008		
	M_Einteilung_CK_maximal(1)	-,514	,182	7,951	1	,005	,598	,418 ,855
	M_Einteilung_CK_maximal(2)	,042	,219	,037	1	,848	1,043	,679 1,601
	M_Diabetes_mellitus			18,663	2	,000		
	M_Diabetes_mellitus(1)	,657	,169	15,063	1	,000	1,928	1,384 2,686
	M_Diabetes_mellitus(2)	1,405	,634	4,904	1	,027	4,075	1,175 14,128
	Killip_Klassifikation			11,796	3	,008		
	Killip_Klassifikation(1)	,445	,206	4,653	1	,031	1,561	1,042 2,339
	Killip_Klassifikation(2)	,677	,233	8,461	1	,004	1,967	1,247 3,103
	Killip_Klassifikation(3)	,598	,240	6,221	1	,013	1,819	1,137 2,910
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion			38,832	7	,000		
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(1)	-,469	,263	3,186	1	,074	,625	,373 1,047
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(2)	-,630	,287	4,829	1	,028	,533	,304 ,934
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(3)	-,782	,290	7,251	1	,007	,458	,259 ,808
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(4)	,665	,303	4,813	1	,028	1,944	1,073 3,521
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(5)	,527	,371	2,015	1	,156	1,694	,818 3,507
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(6)	-1,009	,874	1,333	1	,248	,365	,066 2,021
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(7)	-,105	,391	,073	1	,788	,900	,418 1,937

### 3.3.4.3 Vergleichsweise Modelldarstellung nach Auswahl der univariat signifikanten Prädiktoren mittels Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

Tabelle 56 Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik im Single Imputation Modellansatz

Step	-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
		Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1	2226,737	100,181	7	,000	69,608	7	,000
2	2171,552	155,142	8	,000	55,185	1	,000
3	2152,162	182,913	10	,000	19,390	2	,000
4	2130,225	200,724	12	,000	21,937	2	,000
5	2116,816	219,880	15	,000	13,408	3	,004
6	2105,843	232,934	17	,000	10,974	2	,004
7	2097,086	243,780	19	,000	8,757	2	,013

h. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 2296,345

i. Beginning Block Number 1. Method = Forward Stepwise (Likelihood Ratio)

Im Rahmen der Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik wurden sieben Iterationsschritte in denen sieben der sechzehn univariat signifikanten Prädiktoren in das multivariate Cox Regressionsmodell eingeschlossen wurden durchgeführt.

Der -2 Log-Likelihood Wert des Startmodells ohne Prädiktoren (Konstanten – Modell) betrug 2296,345. Nach Aufnahme der sieben Prädiktoren betrug der Wert im

Endmodell (Modellschritt – Step 7) 2097,086. Das Endmodell war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 56)

Die in das Endmodell aufgenommenen sieben multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, BMI, TnT T bei Aufnahme, CK maximal, Diabetes mellitus, Killip Klassifikation und LVEF.

Im Vergleich zur Referenzkategorie Alter bei Infarkt  $\leq 69,6$  Jahre zeigte die Kategorie Alter bei Infarkt  $> 69,6$  Jahre ein 2,552-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,799 – 3,620). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

Im Vergleich zur Referenzkategorie BMI  $\leq 27,43$  kg/m<sup>2</sup> zeigte die Kategorie BMI  $> 27,43$  kg/m<sup>2</sup> ein 0,572-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,390 – 0,838). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,886-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,579 – 1,355). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,576 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,016.

Im Vergleich zur Referenzkategorie TnT T bei Aufnahme  $\leq 0,54$  µg/l zeigte die Kategorie TnT bei Aufnahme  $> 0,54$  µg/l ein 1,990-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,258 – 3,150). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,950-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,295 – 2,936). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,003.

Im Vergleich zur Referenzkategorie CK maximal  $\leq 360,5$  U/l zeigte die Kategorie CK maximal  $> 360,5$  U/l ein 0,598-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,418 – 0,855). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,043-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,679 – 1,601). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,848 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,008.

Im Vergleich zur Referenzkategorie kein Diabetes mellitus zeigte die Kategorie Diabetes mellitus ein 1,928-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,384 – 2,686). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$

signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 4,075-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,175 – 14,128). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,027 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug  $\leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie Killip Klasse I zeigte die Kategorie Killip Klasse II ein 1,561-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,042 – 2,339), die Kategorie Killip Klasse III ein 1,967-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,247 – 3,103) und die Kategorie Killip Klasse IV ein 1,819-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,137 – 2,910). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,031, 0,004 und 0,013 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,008.

Im Vergleich zur Referenzkategorie EF < 35 % zeigte die Kategorie EF 35 – 54,9 % ein 0,625-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,373 – 1,047). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,074 nicht signifikant. Die Kategorie EF 55 – 64,9 % zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,533-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,304 – 0,934) und die Kategorie EF  $\geq 65$  % ein 0,458-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,259 – 0,808). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,028 und 0,007 signifikant. Die Kategorie Kontraindikationen zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,944-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,073 – 3,521). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,028 signifikant. Die Kategorie Transösophageale Echokardiographie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,694-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,818 – 3,507). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,156 nicht signifikant. Die Kategorie Bypass zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,365-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,066 – 2,021). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,248 nicht signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,900-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,418 – 1,937). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,788 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $\leq 0,0001$ . (Tabelle 57)

Tabelle 57 Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz nach Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik

Variables in the Equation							95,0% CI for Exp(B)	
		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	
								Lower Upper
Step 7	Einteilung_Alter_bei_Infarkt	,937	,178	27,556	1	,000	2,552	1,799 3,620
	M_Einteilung_BMI			8,236	2	,016		
	M_Einteilung_BMI(1)	-,559	,195	8,212	1	,004	,572	,390 ,838
	M_Einteilung_BMI(2)	-,121	,217	,312	1	,576	,886	,579 1,355
	M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme			11,817	2	,003		
	M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme(1)	,688	,234	8,639	1	,003	1,990	1,258 3,150
	M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme(2)	,668	,209	10,220	1	,001	1,950	1,295 2,936
	M_Einteilung_CK_maximal			9,623	2	,008		
	M_Einteilung_CK_maximal(1)	-,514	,182	7,951	1	,005	,598	,418 ,855
	M_Einteilung_CK_maximal(2)	,042	,219	,037	1	,848	1,043	,679 1,601
	M_Diabetes_mellitus			18,663	2	,000		
	M_Diabetes_mellitus(1)	,657	,169	15,063	1	,000	1,928	1,384 2,686
	M_Diabetes_mellitus(2)	1,405	,634	4,904	1	,027	4,075	1,175 14,128
	Killip_Klassifikation			11,796	3	,008		
	Killip_Klassifikation(1)	,445	,206	4,653	1	,031	1,561	1,042 2,339
	Killip_Klassifikation(2)	,677	,233	8,461	1	,004	1,967	1,247 3,103
	Killip_Klassifikation(3)	,598	,240	6,221	1	,013	1,819	1,137 2,910
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion			38,832	7	,000		
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(1)	-,469	,263	3,186	1	,074	,625	,373 1,047
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(2)	-,630	,287	4,829	1	,028	,533	,304 ,934
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(3)	-,782	,290	7,251	1	,007	,458	,259 ,808
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(4)	,665	,303	4,813	1	,028	1,944	1,073 3,521
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(5)	,527	,371	2,015	1	,156	1,694	,818 3,507
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(6)	-1,009	,874	1,333	1	,248	,365	,066 2,021
	EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(7)	-,105	,391	,073	1	,788	,900	,418 1,937

Die weiteren neun Prädiktoren HF bei Aufnahme, LVEDP, CRP bei Aufnahme, Crea bei Aufnahme, Z.n. AMI, VTs vor oder während Koronarangiographie, Status der koronaren Gefäßerkrankung, EKG – Befund, TFG post erwiesen sich im multivariaten Cox Regressionsmodell nach Vorwärtsselektion auf Basis der LR-Statistik mit p –Werten > 0,050 als nicht signifikant.

### 3.3.4.4 Vergleichsweise Modelldarstellung nach direktem Einschluss aller univariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion

**Tabelle 58** Übersicht über die Leistungsfähigkeit des multivariaten Cox Regressionsmodells bei direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion im Single Imputation Modellansatz

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
2066,461	283,239	39	,000	229,884	39	,000

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2  
Log likelihood: 2296,345

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Im Rahmen des direkten Einschlusses aller Prädiktoren ohne Selektion wurden alle sechzehn univariat signifikanten Prädiktoren in das multivariate Cox Regressionsmodell eingeschlossen.

Der -2 Log-Likelihood Wert des Startmodells ohne Prädiktoren (Konstanten – Modell) betrug 2296,345.

Nach Aufnahme aller sechzehn Prädiktoren betrug der Wert im Endmodell 2066,461. Das Endmodell war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 58)

Die im Endmodell multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, BMI, TnT bei Aufnahme, CK maximal, Diabetes mellitus, Killip Klassifikation und LVEF.

Im Vergleich zur Referenzkategorie Alter bei Infarkt  $\leq 69,6$  Jahre zeigte die Kategorie Alter bei Infarkt  $> 69,6$  Jahre ein 2,284-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,584 – 3,294). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

Im Vergleich zur Referenzkategorie BMI  $\leq 27,43$  kg/m<sup>2</sup> zeigte die Kategorie BMI  $> 27,43$  kg/m<sup>2</sup> ein 0,557-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,375 – 0,827). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,004 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,804-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,513 – 1,260). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,342 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,014.

Im Vergleich zur Referenzkategorie TnT bei Aufnahme  $\leq 0,54$  µg/l zeigte die Kategorie TnT bei Aufnahme  $> 0,54$  µg/l ein 1,621-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,995 – 2,643). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,053 nicht signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,850-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,207 – 2,836). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,018.

Im Vergleich zur Referenzkategorie CK maximal  $\leq 360,5$  U/l zeigte die Kategorie CK maximal  $> 360,5$  U/l ein 0,597-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,409 – 0,871). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,008 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,405-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,539 – 3,667). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,487 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,017.

Im Vergleich zur Referenzkategorie kein Diabetes mellitus zeigte die Kategorie Diabetes mellitus ein 1,702-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,199 – 2,416). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 3,380-fach erhöhtes adjustiertes Risiko



(95 % CI 0,848 – 13,473). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,084 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,003.

Im Vergleich zur Referenzkategorie Killip Klasse I zeigte die Kategorie Killip Klasse II ein 1,605-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,053 – 2,447), die Kategorie Killip Klasse III ein 1,672-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,042 – 2,681) und die Kategorie Killip Klasse IV ein 1,685-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,026 – 2,767). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,028, 0,033 und 0,039 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,046.

Im Vergleich zur Referenzkategorie EF < 35 % zeigte die Kategorie EF 35 – 54,9 % ein 0,671-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,391 – 1,151), die Kategorie EF 55 – 64,9 % ein 0,602-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,331 – 1,096) und die Kategorie EF ≥ 65 % ein 0,548-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,298 – 1,010). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,147, 0,097 und 0,054 nicht signifikant. Die Kategorie Kontraindikationen zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 2,800-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,217 – 6,444). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,015 signifikant. Die Kategorie Transösophageale Echokardiographie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 3,277-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,273 – 8,438). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,014 signifikant. Die Kategorie Bypass zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,432-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,067 – 2,767). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,376 nicht signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,440-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,590 – 3,515). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,424 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug 0,005.

Die weiteren neun Prädiktoren HF bei Aufnahme, LVEDP, CRP bei Aufnahme, Crea bei Aufnahme, Z.n. AMI, VTs vor oder während Koronarangiographie, Status der koronaren Gefäßerkrankung, EKG – Befund und TFG post erwiesen sich im multivariaten Cox Regressionsmodell nach direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion mit p-Werten > 0,050 als nicht signifikant. (Tabelle 59)

Tabelle 59 Endmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz nach direktem Einschluss aller Prädiktoren ohne Selektion

Variables in the Equation								
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Einteilung_Alter_bei_Infarkt	,826	,187	19,544	1	,000	2,284	1,584	3,294
M_Einteilung_BMI			8,516	2	,014			
M_Einteilung_BMI(1)	-,585	,202	8,438	1	,004	,557	,375	,827
M_Einteilung_BMI(2)	-,218	,229	,904	1	,342	,804	,513	1,260
M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme			2,151	2	,341			
M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme(1)	,279	,199	1,970	1	,160	1,322	,895	1,953
M_Einteilung_HF_bei_Aufnahme(2)	-,015	,228	,005	1	,946	,985	,630	1,538
M_Einteilung_LVEDP			3,222	2	,200			
M_Einteilung_LVEDP(1)	,167	,197	,717	1	,397	1,181	,803	1,738
M_Einteilung_LVEDP(2)	-,402	,349	1,330	1	,249	,669	,338	1,325
M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme			8,014	2	,018			
M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme(1)	,483	,249	3,759	1	,053	1,621	,995	2,643
M_Einteilung_Troponin_T_bei_Aufnahme(2)	,615	,218	7,963	1	,005	1,850	1,207	2,836
M_Einteilung_CK_maximal			8,098	2	,017			
M_Einteilung_CK_maximal(1)	-,516	,193	7,143	1	,008	,597	,409	,871
M_Einteilung_CK_maximal(2)	,340	,489	,484	1	,487	1,405	,539	3,667
M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme			3,054	2	,217			
M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme(1)	,327	,214	2,339	1	,126	1,387	,912	2,110
M_Einteilung_CRP_bei_Aufnahme(2)	-,100	,380	,069	1	,792	,905	,430	1,905
M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme			2,640	2	,267			
M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme(1)	,317	,200	2,517	1	,113	1,372	,928	2,029
M_Einteilung_Crea_bei_Aufnahme(2)	,032	,564	,003	1	,955	1,032	,342	3,118
M_Diabetes_mellitus			11,621	2	,003			
M_Diabetes_mellitus(1)	,532	,179	8,847	1	,003	1,702	1,199	2,416
M_Diabetes_mellitus(2)	1,218	,706	2,978	1	,084	3,380	,848	13,473
M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt			3,742	2	,154			
M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt(1)	,285	,199	2,062	1	,151	1,330	,901	1,964
M_Zustand_nach_akutem_Myokardinfarkt(2)	,759	,501	2,302	1	,129	2,137	,801	5,701
M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro			2,296	2	,317			
M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro(1)	,383	,509	,566	1	,452	1,467	,541	3,979
M_Ventrikulaere_Tachykardien_vor_waehrend_Coro(2)	-,741	,579	1,635	1	,201	,477	,153	1,484
Einteilung_Gefaesserkkrankung	,126	,219	,332	1	,564	1,135	,738	1,745
M_Einteilung_EKG_Befund			3,117	2	,210			
M_Einteilung_EKG_Befund(1)	-,178	,185	,922	1	,337	,837	,583	1,203
M_Einteilung_EKG_Befund(2)	,447	,361	1,536	1	,215	1,564	,771	3,171
Killip_Klassifikation			7,999	3	,046			
Killip_Klassifikation(1)	,473	,215	4,830	1	,028	1,605	1,053	2,447
Killip_Klassifikation(2)	,514	,241	4,540	1	,033	1,672	1,042	2,681
Killip_Klassifikation(3)	,522	,253	4,244	1	,039	1,685	1,026	2,767
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell			7,909	5	,161			
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(1)	,049	,220	,051	1	,822	1,051	,683	1,617
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(2)	,034	,401	,007	1	,932	1,035	,471	2,271
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(3)	,855	,372	5,285	1	,022	2,351	1,134	4,874
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(4)	,424	,228	3,474	1	,062	1,528	,978	2,387
EM_Einteilung_TIMI_Flow_Grade_postinterventionell(5)	-9,900	168,211	,003	1	,953	,000	,000	8, +138
EM_Einteilung_Ejektionsfraktion			20,158	7	,005			
EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(1)	-,399	,275	2,098	1	,147	,671	,391	1,151
EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(2)	-,507	,306	2,751	1	,097	,602	,331	1,096
EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(3)	-,601	,312	3,719	1	,054	,548	,298	1,010
EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(4)	1,030	,425	5,863	1	,015	2,800	1,217	6,444
EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(5)	1,187	,483	6,049	1	,014	3,277	1,273	8,438
EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(6)	-,840	,948	,785	1	,376	,432	,067	2,767
EM_Einteilung_Ejektionsfraktion(7)	,364	,455	,641	1	,424	1,440	,590	3,515

### 3.3.5 Ergebnisse der Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz

Nach einführendem Überblick über die Fallverarbeitung für den Complete Case Modellansatz erfolgt die Modelldarstellung nach direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Elimination.

#### 3.3.5.1 Auswertung der Fallverarbeitung

Tabelle 60 Auswertung der Fallverarbeitung der Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Complete Case Modellansatz

		N	Percent
Cases available in analysis	Event <sup>a</sup>	131	12,5%
	Censored	712	67,9%
	Total	843	80,4%
Cases dropped	Cases with missing values	205	19,6%
	Cases with negative time	0	,0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	,0%
	Total	205	19,6%
Total		1048	100,0%

a. Dependent Variable: Überlebte Tage gesamt

Im Complete Case Modellansatz der Best-Subset Cox Regressionsanalyse gingen von den gesamten 1048 Fällen des korrigierten Modellkollektivs 205 Fälle aufgrund von fehlenden Werten nicht in die Analyse ein. Es verblieben 843 Fälle in der Analyse. Von der Gesamtzahl von 170 Zielereignissen wurden 39 nicht berücksichtigt. Gegenstand der Analyse waren somit 131 Zielereignisse und 712 Nicht-Zielereignisse (zensierte Fälle). (Tabelle 60)

#### 3.3.5.2 Modelldarstellung nach direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion

Tabelle 61 Übersicht über die Leistungsfähigkeit des Best-Subset Cox Regressionsmodells bei direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion im Complete Case Modellansatz

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
1640,205	70,110	3	,000	71,582	3	,000

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 1711,787

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Im Rahmen des direkten Einschlusses der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion wurden drei Prädiktoren in das Best-Subset Cox Regressionsmodell eingeschlossen.

Der -2 Log-Likelihood Wert des Startmodells ohne Prädiktoren (Konstanten-Modell) betrug 1711,787.

Nach Aufnahme der drei Prädiktoren

betrug der Wert im Endmodell 1640,205. Das Endmodell war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 61)

Die in das Best-Subset Cox Regressionsmodell aufgenommenen drei multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, HF bei Aufnahme, und VTs vor oder während Koronarangiographie.

Bei Zunahme des Alters bei Infarkt um 1 Jahr zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,067-fache (95 % CI 1,048 – 1,085). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

Bei Zunahme der HF um 1 Schlag pro Minute zeigte sich eine Zunahme des adjustierten Risikos um das 1,011-fache (95 % CI 1,003 – 1,020). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,009 signifikant.

Die Kategorie VTs vor oder während Koronarangiographie im Vergleich zur Kategorie keine VTs vor oder während Koronarangiographie zeigte ein 2,276-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,922 – 5,618). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,075 nicht signifikant. (Abb. 88)

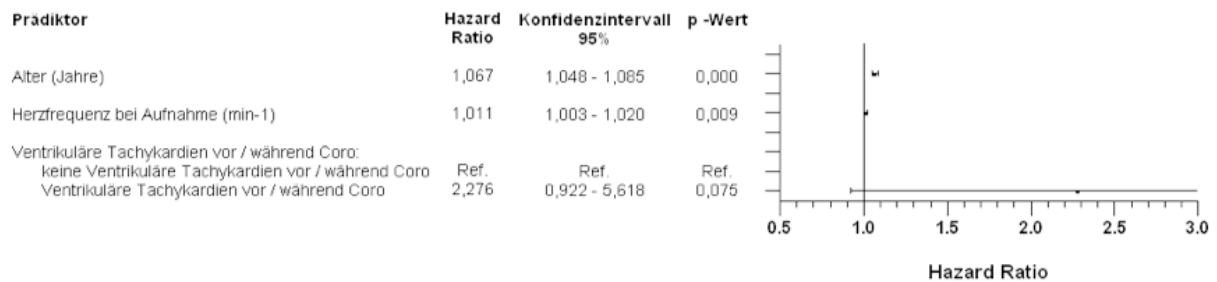


Abb. 88 Best-Subset Cox Regressionsmodell im Complete Case Modellansatz nach direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion

### 3.3.6 Ergebnisse der Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz

Nach einführendem Überblick über die Fallverarbeitung für den Single Imputation Modellansatz erfolgt die Modelldarstellung nach direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Elimination.

#### 3.3.6.1 Auswertung der Fallverarbeitung

Tabelle 62 Auswertung der Fallverarbeitung der Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Single Imputation Modellansatz

		N	Percent
Cases available in analysis	Event <sup>a</sup>	170	16,2%
	Censored	878	83,8%
	Total	1048	100,0%
Cases dropped	Cases with missing values	0	,0%
	Cases with negative time	0	,0%
	Censored cases before the earliest event in a stratum	0	,0%
	Total	0	,0%
	Total	1048	100,0%

a. Dependent Variable: Überlebte Tage gesamt

Im Single Imputation Modellansatz der Best-Subset Cox Regressionsanalyse gingen alle 1048 Fällen des korrigierten Modellkollektivs in die Analyse ein.

Gegenstand der Analyse waren somit 170 Zielereignisse und 878 Nicht-Zielereignisse (zensierte Fälle). (Tabelle 62)

### 3.3.6.2 Modelldarstellung nach direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion

Tabelle 63 Übersicht über die Leistungsfähigkeit des Best-Subset Cox Regressionsmodells bei direktem Einschluss der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion im Single Imputation Modellansatz

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
2097,086	243,780	19	,000	199,259	19	,000

a. Beginning Block Number 0, initial Log Likelihood function: -2 Log likelihood: 2296,345

b. Beginning Block Number 1. Method = Enter

Im Rahmen des direkten Einschlusses der multivariat signifikanten Prädiktoren ohne Selektion wurden sieben Prädiktoren in das Best-Subset Cox Regressionsmodell eingeschlossen. Der -2 Log-Likelihood Wert des Startmodells ohne Prädiktoren (Konstanten-Modell) betrug 2296,345.

Nach Aufnahme der sieben Prädiktoren

betrug der Wert im Endmodell 2097,086. Das Endmodell war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. (Tabelle 63)

Die in das Best-Subset Cox Regressionsmodell aufgenommenen sieben multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, BMI, TnT bei Aufnahme, CK maximal, Diabetes mellitus, Killip Klassifikation und LVEF.

Im Vergleich zur Referenzkategorie Alter bei Infarkt  $\leq 69,6$  Jahre zeigte die Kategorie Alter bei Infarkt  $> 69,6$  Jahre ein 2,552-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,799 – 3,620). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant.

Im Vergleich zur Referenzkategorie BMI  $\leq 27,43$  kg/m<sup>2</sup> zeigte die Kategorie BMI  $> 27,43$  kg/m<sup>2</sup> ein 0,572-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,390 – 0,838). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,886-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,579 – 1,355). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,576 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,016.

Im Vergleich zur Referenzkategorie TnT bei Aufnahme  $\leq 0,54$  µg/l zeigte die Kategorie TnT bei Aufnahme  $> 0,54$  µg/l ein 1,990-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,258 – 3,150). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,950-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,295 – 2,936). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,003.

Im Vergleich zur Referenzkategorie CK maximal  $\leq 360,5$  U/l zeigte die Kategorie CK maximal  $> 360,5$  U/l ein 0,598-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,418 – 0,855). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,005 signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,043-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,679 – 1,601). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,848 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,008.

Im Vergleich zur Referenzkategorie kein Diabetes mellitus zeigte die Kategorie Diabetes mellitus ein 1,928-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,384 – 2,686). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von  $\leq 0,0001$  signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 4,075-fach erhöhtes

adjustiertes Risiko (95 % CI 1,175 – 14,128). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,027 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug  $\leq 0,0001$ .

Im Vergleich zur Referenzkategorie Killip Klasse I zeigte die Kategorie Killip Klasse II ein 1,561-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,042 – 2,339), die Kategorie Killip Klasse III ein 1,967-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,247 – 3,103) und die Kategorie Killip Klasse IV ein 1,819-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,137 – 2,910). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,031, 0,004 und 0,013 signifikant. Die Gesamtsignifikanz des Prädiktors betrug 0,008.

Im Vergleich zur Referenzkategorie EF < 35 % zeigte die Kategorie EF 35 – 54,9 % ein 0,625-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,373 – 1,047). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,074 nicht signifikant. Die Kategorie EF 55 – 64,9 % zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,533-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,304 – 0,934) und die Kategorie EF  $\geq 65$  % ein 0,458-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,259 – 0,808). Die Ergebnisse waren mit p-Werten von 0,028 und 0,007 signifikant. Die Kategorie Kontraindikationen zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,944-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 1,073 – 3,521). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,028 signifikant. Die Kategorie transösophageale Echokardiographie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 1,694-fach erhöhtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,818 – 3,507). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,156 nicht signifikant. Die Kategorie Bypass zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,365-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,066 – 2,021). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,248 nicht signifikant. Die Kategorie Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie ein 0,900-fach erniedrigtes adjustiertes Risiko (95 % CI 0,418 – 1,937). Das Ergebnis war mit einem p-Wert von 0,788 nicht signifikant. Die Gesamtsignifikanz des potentiellen Prädiktors betrug  $\leq 0,0001$ . (Abb. 89)

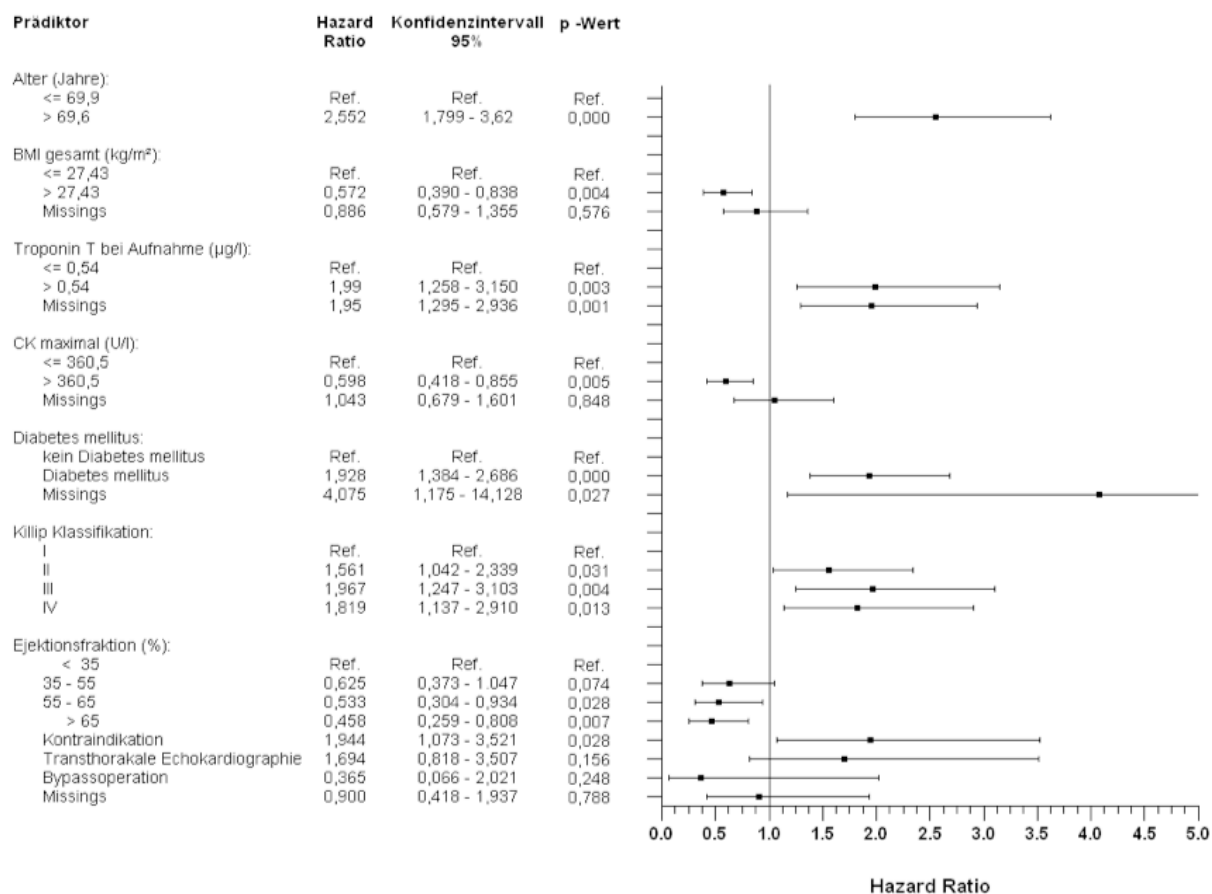


Abb. 89 Hazard-Ratio-Plot des Best-Subset Cox Regressionsmodells im Single Imputation Modellansatz

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methodik der Datenerhebung

#### 4.1.1 Selektion des Modellkollektivs

Die Einschlusskriterien zur Bestimmung des Grundkollektivs konsekutiver Patienten im AMI richteten sich nach den national und international gültigen Leitlinien zur Diagnose des AMI ([3](#), [15](#), [187](#), [188](#)). Da auf der Ebene des Grundkollektivs keine weiteren Ausschlusskriterien in Betracht gezogen wurden, wird dieses Kollektiv als repräsentativ erachtet, für die Grundgesamtheit der Patienten, die in einem notärztlichen Einzugsgebiet eines universitären Herzkatheterzentrums in Deutschland leben.

Bei der Betrachtung dieser Grundgesamtheit der Myokardinfarktpatienten in Studien gilt eine generelle Einschränkung. Trotzdem die interventionelle Therapie den Goldstandard der Behandlung des AMI darstellt, unterlaufen nicht alle Patienten – obgleich im Einzugsgebiet lebend – dieser Maßnahme. Die Indikation zur interventionellen Therapie wird definitiv erst bei Eintreffen des Patienten in der Notaufnahme oder direkt im Herzkatheterlabor gestellt. Ein gewisser Anteil an Patienten wird trotz bestehendem, AMI nicht im Herzkatheterlabor zur Koronarintervention aufgenommen. Gründe dafür sind vor allem das vorzeitige Versterben, fehlende Alarmierung des Notarztes, unterbliebene Selbsteinweisung, ein überschrittenes Zeitfenster zur Herzkatheterintervention und die vorzeitige Indikation zu einer alternativen Therapie (konservativ oder bypasschirurgisch z.B. im Falle eines NSTEMIs) und damit prognostisch tendenziell ungünstig. Studien zeigten, dass dieser Anteil bis zu zwei Drittel in einem Einzugsgebiet betragen kann ([233](#)).

Dieser Anteil an Patienten ist in Studien zur Therapie und Prognose des AMI – so auch in dieser Studie - häufig nicht berücksichtigt. Somit liegen allen Studien deren Patienteneinschluss abhängig von der Therapieindikation ist Kollektive zugrunde, die tendenziell einen weniger morbiden Anteil an Myokardinfarktpatienten repräsentieren.

Das Hauptausschlusskriterium dieser Studie, welches zum Ausschluss aus dem Grundkollektiv führte, war ein nicht vorliegendes Langzeit-EKG eines Patienten. Der Studienplan sah vor einen Datensatz zu generieren in welchem sowohl Langzeit-EKG-Parameter als auch laevokardiographische und koronarangiographische Parameter für ein Studienkollektiv vorlagen. Aus dem Grundkollektiv von 2309 Patienten wurden somit alle 1205 Fälle ausgeschlossen, für die nach Herzkatheterintervention kein Langzeit EKG vorlag. Der klinischen Routine nach wurde das Langzeit EKG am zweiten bis dritten postinterventionellen Tag geschrieben. Die Berücksichtigung dieses Zeitfensters führte erneut zu einem Bias in Richtung weniger morbider Patienten, da die Fälle ausgeschlossen wurden, die periinterventionell oder früh-postinterventionell verstarben. Deutlich wird dieser Bias bei der anteilmäßigen Betrachtung der Zielereignisse, d. h. dem Anteil der verstorbenen Patienten. Von 1205 ausgeschlossenen Patienten ohne Langzeit EKG verstarben 336 Patienten (27,9 %). Insgesamt verstarben im Grundkollektiv 522 von 2309 Patienten (22,6 %).

Zu vermeiden wäre dieser Bias gewesen, indem zu allen Patienten des Grundkollektivs das verfügbare Filmmaterial der Herzkatheteruntersuchung ausgewertet worden wäre, auch für den Anteil der kein Langzeit-EKG erhalten hatte.



Ein weiteres Ausschlusskriterium war ein nicht erhebbarer Follow-Up Status. Es wurde angenommen, dass von den ausgeschlossenen 13 Fällen (0 Zielereignisse) ohne erhebbaren Follow-Up Status keine statistisch bedeutsame Verzerrung ausging, da sowohl der Zufall als auch die geringe Anzahl den Einfluss relativierten.

In einem weiteren Schritt der Spezifikation des Modellkollektivs wurden Fälle ausgeschlossen, für die kein Filmmaterial der Herzkatheteruntersuchung vorlag. Gründe waren fehlendes, nicht auffindbares oder unvollständiges Filmmaterial. Insgesamt wurden so 41 weitere Fälle ausgeschlossen, von denen 16 verstarben (39,0 %). Die hohe Mortalitätsrate unter diesen Fällen lässt sich dadurch erklären, dass hauptsächlich Filmmaterial für Fälle fehlte, die im Jahr 2000 interveniert wurden.

Somit sind diese ausgeschlossenen Patienten verglichen mit dem Grundkollektiv durchschnittlich älter, was ihr Sterberisiko erhöht. Auch dadurch stellte sich ein Bias ein zu einem tendenziell weniger morbiden Kollektiv.

Zusammenfassend dargestellt repräsentiert das Modellkollektiv, auf welchem diese Studie basiert, ein tendenziell weniger morbides Kollektiv an Patienten im AMI, verglichen zum Grundkollektiv. Bei der Übertragung der Ergebnisse der Studie auf die Grundgesamtheit sowie bei klinischen Interpretationen, sollte dies berücksichtigt werden.

#### **4.1.2 Bestimmung der laevokardiographischen Parameter**

Die Qualität der Bestimmung der laevokardiographischen Parameter wie enddiastolisches Volumen, endsystolisches Volumen, Schlagvolumen und LVEF hing entscheidend von der Bildqualität der aufgezeichneten Laevokardiogramme ab. Kriterium der Bildqualität war zum einen die vollständige Kontrastierung des linken Ventrikels über mindestens eine Herzaktion, zum anderen die Aufzeichnung der Herzaktion im Sinusrhythmus. Pro Laevokardiogramm wurden zirka zehn Herzaktionen aufgezeichnet. Diese Kriterien der Bildqualität wurden bei der Auswahl der Herzaktion, zu welcher die maximale diastolische und die minimale systolische Ausdehnung des linken Ventrikels gemessen wurden, berücksichtigt. Ein Teil der aufgezeichneten Laevokardiogramme entsprach diesen Kriterien nicht.

Die Kontrastierung des linken Ventrikels war dann eingeschränkt, wenn der Pigtailkatheter bei Applikation des Kontrastmittels nicht tief genug in den Ventrikel eingeführt war, bzw. wenn zu wenig Kontrastmittel appliziert wurde. Vor allem im apikalen Ventrikelbereich stellten sich die Ventrikelgrenzen aufgrund dessen unvollständig dar. Bei der manuellen Konturerfassung wurden für solche Herzaktionen die Ventrikelgrenzen in einem vertretbaren Rahmen geschätzt. War die Schätzung bei einem zu großen Anteil der fehlenden Fläche mit einer zu hohen Unsicherheit verbunden, wurde der Film als nicht auswertbar im Sinne der LVEF kategorisiert.

Von einem systematischen Bias durch die Schätzung der unvollständig abgebildeten Ventrikelgrenzen wurde nicht ausgegangen, da die Volumina sowohl zu groß als auch zu klein gemessen werden konnten.

Nicht immer konnte gewährleistet werden, dass die ausgewählte Herzaktion einem regelmäßigen Sinusrhythmus entstammte. Arrhythmien waren vor allem infarktbedingt und bedingt durch intraventrikuläre Manipulation anhand des Pigtailkatheters. Da nicht zu allen Laevokardiogrammen die zugehörige EKG-Aufzeichnung verfügbar war, konnten vor allem kompensatorische Pausen nicht immer eindeutig differenziert werden. Kompensatorische Pausen führen zu einer gesteigerten diastolischen Ventrikelfüllung und, bedingt durch den Frank-Starling-Mechanismus, zu einer ebenfalls gesteigerten systolischen Ventrikelkontraktion. Bei einer

solchen Herzaktion sind das enddiastolische Volumen und das Schlagvolumen erhöht, das endsystolische Volumen erniedrigt. Dementsprechend wird in solchen Fällen die LVEF zu hoch bestimmt.

Im Unterschied zu Arrhythmien mit kompensatorischen Pausen gehen Kammerflattern und Kammerflimmern aufgrund des erhöhten endsystolischen Volumens mit einer erniedrigten LVEF einher. Da solche Arrhythmien jedoch auch deutlich in einem Laevokardiogramm ohne EKG-Aufzeichnung zu erkennen sind, wurden entsprechende Herzaktionen nicht ausgewertet.

Resümiert man die möglichen arrhythmiebedingten Verzerrungen bei der Bestimmung der laevokardiographischen Parameter, zeichnet sich eine einflussreiche, systematische Tendenz ab. Herzaktionen mit kompensatorischen Pausen könnten dazu geführt haben, dass ein gewisser Anteil an LVEFs zu groß bestimmt worden ist. Im Rahmen der retrospektiven Datenevaluation war es nicht möglich Einfluss auf die Aufzeichnung der Laevokardiogramme zu nehmen. Eine Möglichkeit zur Relativierung des Bias wäre gewesen, für Laevokardiogramme mit eingeschränkter Bildqualität, Mittelwerte der Parameter aus mehreren Herzaktionen zu bestimmen. Dies wurde nicht vorgenommen.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass sich die Übertragbarkeit der laevokardiographischen Parameter auf das gesamte Modellkollektiv der Patienten mit AMI reduziert, da in 127 Fällen keine laevokardiographischen Werte bestimmt werden konnten. Die Gründe dazu sind unterschiedlicher Art. Die Bedeutung der fehlenden Werte bezüglich der Repräsentativität des Parameters wird im Kapitel der Analyse der fehlenden Werte diskutiert (siehe Kapitel 4.2.2.8).

Die Diskussion des Einflusses von Inter- und Intraobserver-Variabilität erfolgt in Kapitel 4.1.3.1.

Zusammenfassend dargestellt ist die Repräsentativität der LVEF im Modellkollektiv eingeschränkt, da nicht in allen Fällen Werte bestimmt werden konnten. Innerhalb der Fälle mit ausgewerteten LVEFs besteht arrhythmiebedingt die Tendenz zu hohen Messwerten.

### **4.1.3 Bestimmung der koronarangiographischen Parameter**

#### **4.1.3.1 Generelle Diskussion der Methodik der Bestimmung der koronarangiographischen Parameter**

Ein Hauptkritikpunkt an den von der TIMI Study Group etablierten Parametern des epikardialen Blutflusses, wie TFG prä, TFG post und TFC ist ihre Reproduzierbarkeit. Trotz Beachtung der Bestimmungsregeln besteht eine Variabilität der Messergebnisse, welche verschiedene Ursachen hat.

Als mögliche Confounder der qualitativen und quantitativen Klassifikation des epikardialen Blutflusses werden vor allem von Fall zu Fall variierende Patientencharakteristika, Interventionscharakteristika und Messcharakteristika angegeben.

Als Patientencharakteristikum gilt die präinterventionelle Medikation (Thrombozytenaggregationshemmer, Thrombolytika, Vasodilatoren und Antihypertensiva), welche den koronaren Blutfluss unabhängig vom Ergebnis der Koronarintervention modifiziert. Weitere diskutierte modifizierende Patientencharakteristika sind der Blutdruck, die HF, der rechtsventrikuläre Druck, die Auswurfraction, der Durchmesser und die Länge des Koronargefäßes ([113](#)).

Diskutierte modifizierende Interventionscharakteristika sind vor allem der Katheterdurchmesser, der Injektionsdruck und die Injektionsrate bei der Applikation des Kontrastmittels sowie der Zeitpunkt der Applikation abhängig vom Herzzyklus ([234](#)).

Das Ausmaß und damit die Erheblichkeit der Modifikation durch die jeweiligen Patienten- oder Interventionsfaktoren werden unterschiedlich diskutiert. Die präinterventionelle Applikation von Nitro beispielsweise scheint ein relevanter und damit zu berücksichtigender Confounder bei der Bestimmung der koronarangiographischen Flussparameter zu sein (235), wohingegen die HF und der Blutdruck bei Messung weniger relevant zu sein scheinen. Der Einfluss des Durchmessers des Applikationskatheters, in einem Spektrum zwischen fünf und acht French scheint vernachlässigbar, wohingegen der Einfluss der Interobserver-Variabilität auf die Messergebnisse berücksichtigt werden sollte (113, 149, 236).

Eine Berücksichtigung dieser unterschiedlichen Faktoren, welche die Reproduzierbarkeit und damit die Vergleichbarkeit der Messwerte des epikardialen Blutflusses beeinträchtigen, mittels präinterventioneller Standardisierung bzw. postinterventioneller Einberechnung, scheint im Sinne einer standardisierten TIMI-Flussklassifikation nur bedingt realisierbar respektive sinnvoll.

Die variierenden Patientencharakteristika und Interventionscharakteristika, welche möglichen Einfluss auf die Parameter nehmen können, wurden in dieser Studie als gegeben betrachtet und weder mittels Korrekturfaktoren einberechnet, noch führten sie zum Ausschluss eines Teils der Patienten. Der von ihnen ausgehende Bias in dieser Studie wurde somit nicht kontrolliert.

Verzerrende Messcharakteristika bei der Messung der Flussparameter werden als Interobserver-Variabilitäten und Intraobserver-Variabilitäten (236) unterschieden. Sie beruhen vor allem darauf, dass die Bestimmungsregeln nach der TIMI Study Group uneinheitlich angewendet werden, dass das koronarangiographische Filmmaterial unterschiedlicher Qualität ist und dass die Auswerter nicht verblindet sind. Verblindet sollten die Untersucher sein hinsichtlich weiterer Daten zu den jeweiligen Patienten die das Urteil über den koronaren Flusstatus beeinflussen könnten, wie der Überlebensstatus und die eventuell zuvor laevokardiographisch bestimmte LVEF. Grundsätzlich wurde Inter- und Intraobserver-Variabilitäten vorgebeugt, durch die exakte Berücksichtigung der Messregeln und durch ein Messtraining mit Messkontrollen in der Präanalysephase der Studie. Da das Filmmaterial von nur einer Person ausgewertet wurde, bestand der Einfluss einer Interobserver-Variabilität innerhalb der Daten nicht. Der Intraobserver-Variabilität wurde zusätzlich durch Kontrollmessungen in unterschiedlichen Projektionen, bei initial unsicherem Ergebnis, vorgebeugt. Zudem fand eine Verblindung statt. Dem Auswerter lagen bei der Auswertung weder klinische Daten noch das Outcome zu den jeweiligen Fällen vor. Als mögliche Beeinflussung muss die pro Fall zuvor durchgeführte Bestimmung der laevokardiographischen Parameter genannt sein.

Kritisch angemerkt soll weiterhin werden, dass sich die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Auswertungen der koronarangiographischen Parameter auf die Grundgesamtheit der Patienten mit AMI reduziert, da nicht zu allen Fällen mit vorliegendem Filmmaterial auch Werte bestimmt werden konnten.

Bei der Bestimmung des TFG prä konnten in 61 Fällen, des TFG post in 113 Fällen und des cTFC in 229 Fällen keine Werte bestimmt. Die Gründe dazu waren unterschiedlicher Art. Die Bedeutung der fehlenden Werte bezüglich der Repräsentativität der Parameter wird im Kapitel der Analyse der fehlenden Werte diskutiert (siehe Kapitel 4.2.2.8).

Zusammenfassend dargestellt ist die Repräsentativität des TFG prä und post sowie des cTFC im Modellkollektiv eingeschränkt, da nicht in allen Fällen Werte bestimmt werden konnten.

Der Einfluss der fallweise variierenden Patienten- und Interventionscharakteristika wurde nicht kontrolliert. Der damit verbundene Bias blieb ungeklärt.

Die Interobserver-Variabilität war bezüglich der Datenqualität in dieser Studie zu vernachlässigen. Die Intraobserver-Variabilität beruhte hauptsächlich auf einer Nicht-Verblindung bezüglich der zuvor gemessenen LVEF. Da die LVEF tendenziell zu gut bestimmt wurde, war somit auch ein Überoptimismus bei der Beurteilung der TIMI-Parameter, mit Bias hin zu zu guten Werten, möglich.

#### **4.1.3.2 Spezielle Diskussion der Methodik der Bestimmung des prä- und postinterventionellen TIMI flow grade**

Die Bestimmung des prä- und postinterventionellen TIMI flow grade zeigt drei Hauptkritikpunkte.

Erstens: Als qualitativer Parameter kommt eine ordinale Skalierung mit vier Kategorien bei der Klassifikation des koronaren Blutflusses zur Anwendung. Der chronologisch später eingeführte qualitative Parameter TFC bildet das Spektrum des koronaren Blutflusses über einer numerischen Skala ab. Bei dieser Darstellung zeigt sich eine linksverschobene, unimodale Verteilung des Blutflusses ([113](#)). Während anhand der Definitionen TFG 0 und I klar und reproduzierbar sowohl voneinander, als auch von TFG II und III abzugrenzen sind, ist dies bei Unterscheidung zwischen TFG II und III im unimodalen Spektrum nicht immer eindeutig. Die Entscheidung, wann der koronare Blutfluss verlangsamt ist, d. h. einem TFG II entspricht, und wann der koronare Blutfluss normal ist, d.h. einem TFG III entspricht, liegt beim jeweiligen Auswerter. Die durch die Klassifikation vorgegebenen Entscheidungsgrundlagen zur Einteilung des TFG und damit zur Differenzierung zw. TFG post II oder III führen zu einer Darstellung des koronaren Blutflusses in einem bi- bzw. multimodalen Spektrum. Angemerkt sei, dass es methodisch nicht vorgesehen ist, einen zuvor gemessenen TFC als Entscheidungsgrundlage für die Differenzierung von TFG II und III in Betracht zu ziehen.

Resümierend stellt der qualitative Parameter TFG den realen koronaren Blutfluss nur ungenau dar und ist zudem anfällig für einen Bias durch den Auswerter des angiographischen Filmmaterials.

Die weiteren Kritikpunkte beziehen sich auf das Relativitätsproblem eines normalen koronaren Blutflusses anhand welchen TFG II und III unterschieden werden. Zur Beurteilung des Blutflusses im Infarktgefäß stellt der Blutfluss in einem Nichtinfarktgefäß das Relativum dar, mit welchem verglichen wird. Ist der Blutfluss im Infarktgefäß langsamer, d. h. das Endstromgebiet wird während der Aufzeichnung später kontrastiert als im Nichtinfarktgefäß, so besteht per Definition ein TFG II. Erreicht das Kontrastmittel das Endstromgebiet im Infarktgefäß und im Nichtinfarktgefäß gleich schnell, so besteht per Definition ein TFG III ([113](#)).

Zweitens: Gibson et al. zeigten im Rahmen der TIMI 4 Studie, dass im AMI die koronare Flussgeschwindigkeit in Nichtinfarktgefäßen – dem Relativum – 21 % langsamer war als in Koronargefäßen mit normalem Blutfluss ohne MI ([237](#)). Diese Beobachtung geht mit den Erkenntnissen von Uren et al. einher welche zeigten, dass eine Woche nach MI die vasodilatatorische Antwort von Nichtinfarktgefäßen reduziert blieb. Dies bedeutet, dass bei Infarkt auch in den Nichtinfarktgefäßen ein reduzierter basaler Blutfluss besteht, welcher paradoxerweise als Relativum für einen normalen TFG III gelten soll ([171](#)).

Somit scheint eine mögliche Tendenz gegeben zu sein, den epikardialen Blutfluss anhand des TFG generell zu gut zu bestimmen.

Drittens. Eine weitere Beobachtung von Gibson et al. betrachtet den relativen Vergleich der Koronargefäße untereinander zur Beurteilung des koronaren Blutflusses. Abhängig von der Infarktlokalisierung werden LAD und

LCX als Infarktgefäß bzw. Nichtinfarktgefäß gegeneinander verglichen. Es wurde gezeigt, dass der koronare Blutfluss in LAD-Nichtinfarktgefäßen durchschnittlich 36 % langsamer war als in LCX-Nichtinfarktgefäßen. Diese Verzerrung scheint dazu führen zu können, dass der Fluss in einem LAD-Infarktgefäß relativ zu dem schnelleren LCX-Nichtinfarktgefäß zu langsam bestimmt werden könnte, und umgekehrt der Fluss in einem LCX-Infarktgefäß relativ zu dem langsameren LAD-Infarktgefäß zu schnell bestimmt werden könnte. Für die Beurteilung der RCA fehlt, bei anatomisch normalem Verlauf der Koronarien, ein Relativum. Der Vergleich findet im Stromgebiet der RCA selbst statt. Es wird der Infarktgefäßast mit einem Nicht-Infarktgefäßast verglichen, mit einer Tendenz den Fluss im Infarktgefäß zu schnell zu bestimmen (113).

Zusammenfassend bildet die ordinal, multimodale Skalierung des koronaren Blutflusses nach TFG nur ungenau den tatsächlich unimodalen Verlauf ab.

Bei generell herabgesetzter koronararterieller Flussgeschwindigkeit im AMI werden auch die TFG post tendenziell zu gut geschätzt. Relativ zueinander wird der Flussgrad der LAD tendenziell zu langsam (TFG II), und der Flussgrad der LCX und der RCA tendenziell zu schnell bestimmt (TFG III).

#### 4.1.3.3 Spezielle Diskussion der Methodik der Bestimmung des TIMI frame count

Der basierend auf den Erkenntnissen der Bestimmung des TFG von der TIMI Study Group etablierte Parameter TFC bietet methodische Vorteile bei der koronarangiographischen Messung des epikardialen Blutflusses. Als quantitativer Flussparameter scheint er es zu ermöglichen ein kontinuierliches Flusspektrum realer darzustellen als ein qualitativer Flussparameter. Auch das Problem des Relativums wie bei der ordinalen Zuordnung von Flussverhältnissen besteht nicht. Aufgrund dieser Vorteile scheint der TFC gegenüber dem TFG ein robusterer, gegen Verzerrung unempfindlicherer Parameter, zu sein. Gibson et al. zeigten eine Varianz zwischen zwei aufeinander folgenden Messungen des cTFC von < 5 frames (9 %) (113). Trotz dieser Vorteile bezüglich Reproduzierbarkeit und Objektivität gelten auch für die Anwendbarkeit des TFC Einschränkungen.

Die Einheit des TFC, frames, leitet sich von der Aufnahmezeit der koronarangiographischen Einzelbilder ab, die pro Sekunde aufgenommen werden. Die Aufnahmezeit wird in frames/s angegeben. Frames sind damit ein indirektes Maß für die Füllungszeit des Koronargefäßes, die als Quotient aus der Anzahl der frames und der Bildfrequenz bestimmbar ist. Ein Problem ist, dass die Aufnahmezeiten der Herzkatheterfilme in den Herzkatheterlabors nicht einheitlich sind. Sie variieren vor allem abhängig von Fabrikat der Herzkatheteranlage und dem jeweiligen Land zwischen 12,5 und 60 frames/s. Dementsprechend entspricht eine Anzahl von 30 frames bei einer Frequenz von 15 frames/s einer Füllungszeit von zwei Sekunden, bei einer Frequenz von 30 frames/s einer Füllungszeit von nur einer Sekunde. In der Literatur liegt Angaben zum TFC häufig eine Bildfrequenz von 30 frames/s zu Grunde, ohne dass dies jedoch eine Konvention darstellt. Um Missverständnisse zu vermeiden und um Ergebnisse eindeutig vergleichbar zu machen, sollte zu jeder Angabe des TFC die entsprechende Bildfrequenz genannt werden.

Aufgrund der Aufnahmezeit von 15 frames/s in dieser Studie wurden alle bestimmten frame-Anzahlen des cTFC mit dem Faktor zwei multipliziert, um die Ergebnisse mit der in der Literatur üblichen Aufnahmezeit von 30 frames/s vergleichbar zu machen.

Ein weiteres methodisches Problem der Bestimmung des cTFC ergibt sich aus der Bedingung an das koronarangiographische Filmmaterial, dass mindestens eine Füllungsphase des kompletten Infarktgefäß-Flussbettes dargestellt sein muss. Ist die distale Landmarke, als Endpunkt der Auszählung, nicht abgebildet, kann

eine korrekte Auszählung nicht durchgeführt werden, bzw. die Anzahl der letzten frames muss geschätzt werden (236). Im Falle eines verzögerten Flusses kann eine solche Schätzung häufig ungenau sein und die Streubreite der Werte erhöhen, wobei eine systematische Tendenz eher unwahrscheinlich aber möglich ist.

In dieser Studie wurden Schätzungen nur in einem vertretbaren Rahmen durchgeführt um keine instabilen frame counts zu erzeugen. War die Schätzung mit einer zu hohen Unsicherheit verbunden, beispielsweise bei deutlicher Fehlstrecke und langsamem Fluss, wurde der Film als nicht auswertbar im Sinne des cTFC kategorisiert.

Speziell bei der Bestimmung des cTFC konnten 73 Fälle nicht beurteilt werden, da eine Intervention zwar begonnen wurde, diese jedoch frustriert verlief. Der TFG post betrug in diesen Fällen 0 oder I. Gibson et al. imputierten für solche Fälle einen Standardwert von 100 frames (154). Durch diese Strategie wurde zwar ein vollständigerer Datensatz erreicht, betrachtet man aber den monophasischen Verlauf des TFC, könnte diese Imputation aufgrund des nicht unerheblichen Anteils frustrierender Rekanalisationen zu einer deutlichen Verzerrung in Richtung höherer Werte führen.

Eine solche Imputation kam in dieser Studie nicht zur Anwendung, stattdessen wurden die Fälle deskriptiv als „Frustrante Rekanalisationen“ kategorisiert.

Zusammenfassend stellt der cTFC einen realeren und objektiveren Parameter des epikardialen Blutflusses dar als der TFG.

Zu beachten ist bei der vergleichweisen Betrachtung von Studien stets die Bildrate der Angiogramme in denen der cTFC bestimmt wurde. Falls notwendig, muss eine Umrechnung der frame counts erfolgen.

Wird der cTFC bei unzureichender Abbildung des Infarktgefäßes auf den Angiogrammen im Endstrombereich geschätzt, sind dadurch eine Erhöhung der Streubreite und eine Verzerrung möglich.

Nicht erfolgreiche Rekanalisationen im Sinne eines TFG 0 und I wurden im Spektrum des cTFC nicht als Zahlenwert sondern als Extrakategorie ersetzt.

#### 4.1.4 Ethikerklärung zum Datenschutz

Das Design dieser Studie entsprach einer klinisch-epidemiologischen Prognosestudie. Alle Daten wurden retrospektiv, nach erfolgter Herzkatheteruntersuchung, anhand der dokumentierten Befunde und Informationen erhoben.

Die Datenerhebung wurde eigenständig von drei Doktoranden (Herr Rzepka, Herr Heckmann, Frau Heinke) unter Supervision von Herrn Professor Bonnemeier in der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck durchgeführt. Der gemeinsam erstellte Datensatz sollte Grundlage sein für drei Dissertationsarbeiten.

Die Studie wurde durch Eigenmittel finanziert. Ein finanzielles Abkommen mit einer oder mehreren Organisationen oder Unternehmen bestand nicht, womit keine finanziell begründete Befangenheit bestand.

Im Rahmen dieser Studie waren das Bundesdatenschutzgesetz und das Landesdatenschutzgesetz Schleswig-Holstein zu beachten. Alle Erhebungen fanden in den Einrichtungen des Universitätsklinikums Lübeck statt. Die Originaldokumente wurden zu keinem Zeitpunkt aus dem Klinikum entfernt und waren nur dem jeweiligen, schweigepflichtigen Personal zugänglich. Personenbezogene Daten waren nur bei der Datenerhebung zur korrekten Zuordnung notwendig. Jegliche Auswertungen und Ergebnisdarstellungen erfolgten anhand eines pseudonymisierten Datensatzes. Rückschlüsse von den Daten auf den individuellen Patienten waren dadurch

wesentlich erschwert. Eine Anonymisierung des Datensatzes wird dann erfolgen, wenn alle Substudien, denen der erhobene Datensatz zugrunde liegt, abgeschlossen sind. Mit Aufnahme zur Behandlung in der medizinischen Klinik II erklären sich Patienten grundsätzlich einverstanden damit, dass Behandlungsdaten für Studienzwecke verwendet werden dürfen. Eine schriftliche Einwilligung aller in diese Studie einbezogenen Patienten liegt demnach vor. Minderjährigkeit oder Entmündigung von studienteilnehmenden Personen bestand nicht.

Weder von einer direkten Schädigung, noch von einem direkten Nutzen für die studienteilnehmenden Personen war auszugehen.

#### **4.1.5 Fazit der Methodik der Datenerhebung**

Bedingt durch das Studiendesign trat auf mehreren Ebenen ein Selektionsbias bei der Generierung des Modellkollektivs auf. Bei Ausschluss aufgrund fehlenden Langzeit-EKGs und fehlenden angiographischen Filmmaterials verblieb ein Modellkollektiv mit einer tendenziell geringeren Mortalitätsrate im Vergleich zum Grundkollektiv.

Bei der Bestimmung der laevokardiographischen Parameter waren verzerrende Einflüsse möglich, da bei 127 Patienten des Modellkollektivs keine Laevokardiographien durchgeführt wurden. Innerhalb des Kollektivs der Patienten mit durchgeführten Laevokardiographien bestand tendenziell ein Bias zu erhöhten Werten der LVEF, da Herzaktionen mit kompensatorischer Pause und nachfolgend erhöhter Kontraktilität nicht immer erkannt wurden.

Bei der Bestimmung der koronarangiographischen Parameter waren verzerrende Einflüsse möglich, da nicht bei allen Patienten des Modellkollektivs Bestimmungen der Parameter durchgeführt wurden. Der Einfluss der fallweise variierenden Patienten- und Interventionscharakteristika, welche den koronaren Blutfluss zum Messzeitpunkt beeinflussten, wurde in dieser Studie nicht kontrolliert. Somit blieb ihr eventuell systematischer Einfluss ungeklärt. Bei Bestimmung der koronarangiographischen Parameter war ein Bias hin zu zu optimistischen Werten möglich, da bei vorbekannter LVEF der Zustand der Intraobserver-Variabilität faktisch gegeben war.

Der Parameter TFG ist durch seine subjektive Beurteilung anfällig für einen Observer-Bias und stellt mit einer ordinalen Skalierung das kontinuierliche koronararterielle Flusspektrum nur unzureichend dar. Aufgrund des Relativitätsproblems beim Vergleich von Infarkt- und Nicht-Infarktgefäßen wird der Grundfluss tendenziell zu gut bestimmt, wobei der Fluss der LAD relativ zu langsam und der Fluss der LCX und RCA relativ zu schnell bestimmt wird.

Der Parameter cTFC gilt als realerer, objektiverer Parameter des epikardialen Blutflusses als der TFG. Bei der Angabe der Einheit frames galt es die Bildrate der Angiogramme zu beachten um Vergleichbarkeit zu gewährleisten. In dieser Studie erfolgte eine Umrechnung der frame counts auf eine Bildrate von 30 frames/s. Bei unvollständig aufgenommenen Angiogrammen wurden die Angiogramme im Endstrombereich teilweise geschätzt, was zu einer Erhöhung der Streubreite und zu einer Verzerrung führen konnte.

## 4.2 Diskussion der statistischen Methodik

### 4.2.1 Die Entscheidung für die Cox Regressionsanalyse

Die Auswertsituation der multivariaten Prognoseanalyse mit einer binären Ziel- bzw. Ereignisvariablen und Einflussgrößen verschiedener Skalenniveaus zieht vornehmlich zwei Analysemodelle in Betracht, die binäre logistische Regressionsanalyse und die Cox Regressionsanalyse. Mit beiden Verfahren lassen sich Determinanten der Überlebensdauer schätzen.

Das Verfahren der logistischen Regressionsanalyse jedoch ist weniger geeignet zeitabhängige Prädiktoren in das Modell einzubeziehen, da es gleiche Beobachtungszeiträume für alle Fälle voraus setzt. Anders formuliert kann es nicht zwischen regulären Zielereignissen und Zensierungen, d. h. Ereignissen mit vorzeitig endender Beobachtungszeit unterscheiden. Diese Nicht-Berücksichtigung unterschiedlich langer Beobachtungszeiten führt zu Informationsverlust (195). Das Odds-Ratio (Chancen-Verhältnis) der binären logistischen Regression stellt die Wahrscheinlichkeit dar, dass das Zielereignis am Ende des gesamten Beobachtungszeitraums erreicht ist (238).

Beim semi-parametrischen Modellansatz der Cox Regressionsanalyse muss die Verteilung der Beobachtungs- bzw. Überlebenszeiten nicht bekannt sein. Fälle deren Beobachtungszeit vorzeitig endet werden als Zensierungen für das beobachtete Zeitfenster analysiert. Das Hazard-Ratio (Risiko-Verhältnis) stellt die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit dar, dass das Zielereignis innerhalb eines Zeitintervalls erreicht wird.

### 4.2.2 Die Spezifikation des Prognosemodells

#### 4.2.2.1 Prädiktorzahlplanung nach der EPV-Regel

Das retrospektive Design dieser Studie führte dazu, dass anhand einer zur Verfügung stehenden Fall- und Zielereigniszahl die Anzahl möglicher Regressionskoeffizienten im Modell bestimmt wurde. Nicht wie bei einer prospektiven Fallzahlplanung, wo ausgehend von der Anzahl zu modellierender Prädiktoren die notwendige Fallzahl bestimmt wird.

Für diese Auswertsituation bot sich die EPV Regel an, welche besagt, dass pro geschätzten Regressionskoeffizienten im Endmodell mindestens zehn Zielereignisse vorhanden sein sollten (207).

Beginnend mit 20 potentiellen Prädiktoren, verblieben im Complete Case Modellansatz nach den Schritten der uni- und multivariaten Prädiktorreduktion in der Best-Subset Cox Regressionsanalyse noch drei Prädiktoren und 131 Zielereignisse. Im Endmodell wurden drei Regressionkoeffizienten modelliert was damit einen EPV-Wert von  $131 / 3 = 43,7$  ergab.

Beginnend mit 20 potentiellen Prädiktoren, verblieben im Single-Imputation Modellansatz nach den Schritten der uni- und multivariaten Prädiktorreduktion in der Best-Subset Cox Regressionsanalyse noch sieben Prädiktoren und 170 Zielereignisse. Im Endmodell wurden neunzehn Regressionkoeffizienten modelliert was damit einen EPV-Wert von  $170 / 19 = 8,9$  ergab.

Zusammenfassend betrachtet war im Single-Imputation Modellansatz ein leichtes Overfitting gegeben, wohingegen im Complete Case Modellansatz eher das Gegenteil der Fall war.



#### 4.2.2.2 Auswahl der potentiellen Prädiktoren

Die Auswahl der potentiellen Prädiktoren orientierte sich bezüglich ihrer Anzahl an der EPV-Regel und inhaltlich an der dargestellten Literatur. Bewertet man die EPV-Regel, war die anzahlmäßige Auswahl potentieller Prädiktoren dem Modell angemessen.

Mit der inhaltlichen Auswahl der potentiellen Prädiktoren wurde keineswegs ein Anspruch von Vollständigkeit bezüglich eines Prognosemodells erhoben. Lediglich Variablen, die in einem modelltauglichen Maße erhoben werden konnten, wurden auf ihren möglichen inhaltlichen Beitrag zur Mortalitätsprognostik nach AMI geprüft. In der Literatur ist eine Vielzahl von weiteren Variablen beschrieben, deren prognostische Relevanz durch Studien gesichert ist (Anhang 1, Tabelle 1). Jeder dieser Prädiktoren hätte im Falle seiner Erfassung und Modellaufnahme potentiellen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie gehabt. Je umfangreicher und je differenzierter die inhaltliche Auswahl potentieller Prädiktoren ist, desto präziser kann die Risikoschätzung zum AMI erfolgen.

#### 4.2.2.3 Signifikanzanalysen der potentiellen Prädiktoren

Mit den Signifikanzanalysen wurden die Unterschiede der Ausprägungen der erfassten Variablen zwischen dem Kollektiv der verstorbenen und dem Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten mittels entsprechender Tests analysiert.

Wie erwähnt hatten die Ergebnisse keinen Einfluss auf die Auswahl der potentiellen Prädiktoren für das Prognosemodell, da dies primär inhaltlich-theoriegeleitet stattfinden sollte. Retrospektiv betrachtet konnten diese Signifikanzanalysen doch Indiz für einerseits die Auswahl der potentiellen Prädiktoren sein und andererseits für die Qualität ihrer Darstellung, verglich man die Ergebnisse mit den entsprechenden Angaben in der Literatur.

Von den zwanzig inhaltlich ausgewählten potentiellen Prädiktoren zeigten, angewendet auf das Modellkollektiv dieser Studie, fünf keine signifikant unterschiedliche Ausprägung im Kollektiv der verstorbenen und im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten. Diese frühe Feststellung erwog die Frage, ob sich diese Prädiktoren „dazu eignen“ würden das Ereignis des Versterbens bzw. Nichtversterbens im Regressionsmodell zu unterscheiden. Auffällig war, dass alle Parameter der epikardialen Reperfusion den in der Literatur dargestellten inhaltlichen Zusammenhang nicht bestätigten.

Fünfzehn der ausgewählten potentiellen Prädiktoren bestätigten diesen Zusammenhang.

Erwähnt werden soll an dieser Stelle ein weiterer methodisch-statistischer Kritikpunkt, der sich aus der Testsituation des mehrfachen Testens der Nullhypothese in der gleichen Grundgesamtheit ergibt, d.h. wenn von einer Stichprobe auf eine Grundgesamtheit geschlossen werden soll. Diese Testsituation des multiplen Testens tritt im Verlauf der Entwicklung des Cox Regressionsmodells dieser Studie noch weitere Male auf.

Das Problem welches sich daraus ergibt wird als Alphafehler-Kumulierung respektive Alphafehler-Inflation bezeichnet, im Jargon als „fishing for significance“. Je mehr Hypothesentests durchgeführt werden, desto höher ist abhängig von der Höhe der festgelegten Irrtumswahrscheinlichkeit die Wahrscheinlichkeit einen Alphafehler zu begehen, d. h. die Nullhypothese zu verwerfen obwohl diese wahr ist. Bei einem solchen Testverhalten steigt die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Testergebnisse. Zufällig entstandene Signifikanzen werden fälschlicherweise als korrekt angenommen ([195](#)).

Da in SPSS 12 ermittelte Signifikanzen nicht gegen eine Alphafehler-Kumulierung korrigiert sind müssen eventuell notwendige Gegenmaßnahmen selbst ergriffen werden.

Mathematische Korrekturverfahren adjustieren das globale Alphaniveau (üblicherweise 0,050). Bei der konservativen Bonferroni-Methode ([239](#)) wird das globale Alphaniveau zu gleichen Teilen auf die Einzeltests verteilt. Jeder Einzeltest muss dabei unter dem Alphaniveau / Anzahl der Einzeltests liegen. Nachteil dieses konservativen Verfahrens ist, dass die Ergebnisse der Einzeltests sehr geringe Alphawerte aufweisen müssen um als statistisch signifikant gelten zu können. Eine weniger konservative Weiterentwicklung ist die Bonferroni-Holm-Prozedur ([240](#)), bei welcher entsprechend der Anzahl durchgeführter Einzeltests lokale Alphaniveaus aufsteigender Größe berechnet werden. Die ebenfalls nach aufsteigender Größe sortierten Einzeltests werden mit dem lokalen Alphaniveau gleichen Ranges verglichen und müssen dies unterschreiten um Signifikanz zu erlangen.

Da die Ergebnisse der Signifikanzanalysen keinen Einfluss auf die Modellspezifikation hatten, wurde keine Adjustierung des globalen Alphaniveaus durchgeführt. Auch in den weiteren Schritten des Cox Regressionsmodells, beispielsweise den univariaten Cox Regressionsanalysen, trat die Situation des multiplen Testens auf. Eine Adjustierung des Alphaniveaus wurde nicht durchgeführt, da in der Literatur keine konkreten Hinweise zu recherchieren waren, die die Notwendigkeit und die Durchführung einer solchen Korrektur im Cox Regressionsmodell darstellten. Dementsprechend wären auch die Folgen dieser Korrektur für das Modell nicht abzuschätzen gewesen. Stattdessen wurde einem unkritischen Testen multipler Hypothesen durch die inhaltlich-theoriegeleitete Auswahl der Prädiktoren entgegengewirkt und somit die Zahl der durchgeführten Tests auf ein dem Modell angemessenes Maß reduziert.

#### **4.2.2.4 Voraussetzungstests der Cox Regressionsanalyse**

Aus der Gesamtheit der berücksichtigten und getesteten allgemeinen und speziellen Modellvoraussetzungen sollen im Folgenden nur die statistisch diskutiert werden, deren Methodik komplex angewandt wurde. Die Analysepunkte Vollständigkeit, Einheitlichkeit, doppelte Werte und Plausibilität wurden grundsätzlich geprüft, nicht jedoch komplexer analysiert. Sie stellen keine Punkte expliziter statistischer Diskussion dar.

#### **4.2.2.5 Diskussion der Analyse der Ausreißer und einflussreicher Werte**

In der grafischen Darstellung wurden für alle potentiellen quantitativen Prädiktoren univariate Ausreißer und Extremwerte anhand von Boxplots gezeigt und pro Fall markiert. Die Abweichung fand in den meisten Fällen nach oben statt, hin zu hohen Werten. Dieser formal rechnerischen Markierung folgte eine inhaltliche Plausibilitätsprüfung der betreffenden Ausreißer und Extremwerte. Da es sich in allen Fällen um reale Werte des jeweiligen potentiellen Prädiktors handelte, verblieben diese in der Analyse ([202](#)).

Die Abweichung hin zu hohen Werten bedingte eine Linksverschiebung des monophasischen Spektrums der meisten potentiellen quantitativen Prädiktoren, was sich auch in den Normalverteilungsanalysen zeigte.

Anhand der tolerierten Ausreißer und Extremwerte ließen sich die hohen Standardabweichungen bzw. Variationskoeffizienten erklären. Für den potentiellen quantitativen Prädiktor CRP bei Aufnahme beispielsweise, bestand eine Standardabweichung von 41,4 mg/l bei einem Mittelwert von 21,6 mg/l, was einem Variationskoeffizienten von 191,7 % entsprach (Anhang 17, Tabelle 9).

Um den Datensatz nicht zu reduzieren bzw. seinen Informationsgehalt nicht zu modifizieren, wurde von alternativen Verfahren zum Umgang mit Ausreißern wie Löschen, Schätzen oder Ersetzen durch festgelegte Werte abgesehen (202).

Eine Prüfung der weiteren Analyseschritte auf ihre Robustheit gegenüber den inhaltlich tolerierten Ausreißern und Extremwerten wurde nicht durchgeführt. Kritisch betrachtet ist aufgrund dessen eine Qualitätsminderung des Modells, mit Beeinträchtigung der Prognose möglich (208).

Die Analyse multivariater Ausreißer, bzw. einflussreicher Werte, erfolgte mittels DFBETA-Residuen in einem Streudiagramm (Anhang 18, Abb. 21 - 48). Somit wurde ein Maß gewählt welches die Informationen aus Diskrepanz und Hebelwirkung eines Falles kombiniert. Der gewählte Grenzwert von III, nach Bollen und Jackmann (214) ist in dieser Auswertungssituation liberaler als der von Belsey et al. definierte Grenzwert von  $2/\sqrt{n} = 2/\sqrt{1050} = 0,062$  (241). Die vier Fälle mit grenzwertig bzw. deutlich erhöhten DFBETA-Residuen wurden inhaltlich und formal geprüft (Anhang 19, Tabelle 10).

Fall 279, der für den zweiten Regressionskoeffizienten des potentiellen Prädiktors TFG prä einen DFBETA-Wert von 1,989 zeigte (Anhang 18, Abb. 43), beschrieb einen bei Aufnahme kardial dekompensierten Patienten im Lungenödem mit einer LVEF von 38 % im Vorderwand-STEMI, der ein dreifach Stenting der LAD erhielt und nach 81 Tagen verstarb. Auffällig waren sowohl prä- als auch postinterventionelle Werte des TFG von jeweils III. Da die klinischen Daten nicht kategorisch unplausibel erschienen und der Einfluss des Falles auf das Regressionsmodell als geringfügig erhöht interpretiert wurde, verblieb der Fall im Modell.

Fall 591, der für den Regressionskoeffizienten des potentiellen Prädiktors VTs vor oder während Koronarangiographie, einen DFBETA-Wert von 5169,728 zeigte (Anhang 18, Abb. 32), beschrieb einen bei Aufnahme kardial dekompensierten, katecholaminpflichtigen Patienten mit VTs im Nicht-Vorderwand-NSTEMI, der bei einer LVEF von 25,3 % unter GPIIb/IIIa Antagonisten Gabe erfolgreich gestentet wurde. Auffällig war ein TFG post II im Infarktgefäß und, dass der Patient den Beobachtungszeitraum mit 1291 Tagen überlebte. Die auffälligen klinischen Daten und der hohe Einfluss des Falles auf das Regressionsmodell führten zum Ausschluss des Falles aus dem Modell.

Fall 1058, der für alle drei Regressionskoeffizienten des potentiellen Prädiktors TFG prä DFBETA-Werte von – 1,907 bis – 1,413 (Anhang 18, Abb. 42 – 44) und für den Regressionskoeffizienten des potentiellen Prädiktors Verbesserung des TFG einen DFBETA-Wert von 1,747 zeigte (Anhang 18, Abb. 33), beschrieb einen Patienten mit einer plausiblen Kombination klinischer Daten. Aufgrund dieser Plausibilität und des eher geringen Einflusses auf das Regressionsmodell wurde der Fall im Modell behalten.

Fall 1340, der für den zweiten Regressionskoeffizienten des potentiellen Prädiktors TFG prä einen DFBETA-Wert von 8,387 zeigte (Anhang 18, Abb. 43), beschrieb einen Patienten mit einer plausiblen Kombination klinischer Daten. Aufgrund des eher hohen Einflusses auf das Regressionsmodell wurde der Fall aus dem Modell entfernt.

Nachteile der gewählten Strategien zum Umgang mit den Fällen einflussreicher Werte ist im Falle des Löschens von Fall 591 und 1340 ein Verlust von Power und Repräsentativität. Im Falle des Beibehaltens von Fall 279 und 1058 ihr weiterhin bestehender erhöhter Einfluss auf das Modell.

#### 4.2.2.6 Diskussion der Analyse der Proportionalität der Hazards

Die graphische Beurteilbarkeit der Kurvenverläufe der LML-Plots zur Analyse der Proportionalität der Hazards für potentielle qualitative Prädiktoren war aufgrund der teilweise groben Abstufung und der nahe aneinander verlaufenden Kurven der einzelnen Kategorien, wie z.B. für den cTFC (Anhang 12, Abb. 19), gegebenenfalls eingeschränkt. Über den zeitlichen Gesamtverlauf gesehen, zeigten jedoch alle LML-Plots einen annähernd parallelen Verlauf der Kurven der Einzelkategorien.

Bei der graphischen Beurteilung der Schoenfeld-Plots zur Analyse der Proportionalität der Hazards für potentielle quantitative Prädiktoren zeigte sich für den potentiellen Prädiktor CRP bei Aufnahme eine lineare Regressionsfunktion durch die Punktwolke der Schoenfeld-Plots deren Verlauf eine fraglich bedeutsame Abweichung vom Wert 0 annahm (Anhang 11, Abb. 7).

Kein potentieller Prädiktor wurde über die Analyse der Proportionalität der Hazards ausgeschlossen.

Eine Schwäche bei der Annahme der Proportionalität der Hazards ist die zeitliche Begrenzung ihrer Gültigkeit für nur einen bestimmten Beobachtungszeitraum. Ergebnisse dürfen über diesen Beobachtungszeitraum hinaus nicht Cox-analytisch interpretiert werden (195).

#### 4.2.2.7 Diskussion der Analyse von bivariater Interkorrelation und Multikollinearität

Dem Wissen um ein mögliches Auftreten von Interkorrelation und Multikollinearität zwischen potentiellen Prädiktoren, und um die dadurch bedingten potentiellen Fehlerquellen für das Cox Regressionsmodell, wurde bereits bei der inhaltlichen Auswahl potentieller Prädiktoren Rechnung getragen. Es wurden vermieden Prädiktoren auszuwählen, die jeweils einen möglichen Einfluss auf die Zielgrößen hatten, aber inhaltlich miteinander in Verbindung standen, wie beispielsweise das Schlagvolumen und die LVEF.

Im Falle der Prüfung bivariater Interkorrelation wurde bei den jeweiligen Tests, abhängig vom Skalenniveau, der in der Literatur angegebene Grenzwert einer mittleren Korrelation von  $> 0,7$  (195) nicht erreicht. Grenzwertig war das Assoziationsmaß Somers (d) für die Korrelation des ordinal stetigen potentiellen Prädiktors cTFC und des ordinal diskreten potentiellen Prädiktors TFG post mit einem Wert von  $-0,538$ , das Assoziationsmaß Gamma (G) für die Korrelation der ordinal diskreten potentiellen Prädiktoren TFG prä und TFG post mit einem Wert von  $0,588$  und das Assoziationsmaß Cramers (V) für die Korrelation des ordinal diskreten potentiellen Prädiktors TFG prä und des nominalen potentiellen Prädiktors Verbesserung des TFG mit einem Wert von  $0,681$  (Anhang 13, Tabelle 5). Diskutiert werden kann an dieser Stelle die Festlegung des Grenzwertes der bivariaten Interkorrelation auf  $0,7$ .

Auch im Falle der Prüfung von Multikollinearität wurden für die jeweiligen Tests die Grenzwerte aus der Literatur übernommen. Für einen Grenzwert des Varianzinflationsfaktors von  $> 10$  (219), bzw. eines Toleranzwertes von  $< 0,10$  (195), war lediglich der potentielle Prädiktor TFG post mit Werten von  $6,110$  bzw.  $0,164$  auffällig (Anhang 14, Tabelle 6).

Für einen Grenzwert des Eigenwertes von  $0,01$ , bzw. des Konditionsindex von  $30$  (213) und des Varianzanteils von  $0,50$  (217), war in Dimension 20 der Konditionsindex mit  $33,166$  über den Grenzwert erhöht. Der Eigenwert und die Varianzanteile der Parameterschätzer in dieser Dimension waren jedoch unterhalb des jeweiligen Grenzwertes. In Dimension 21 waren der Eigenwert mit  $0,003$  unterhalb des Grenzwertes und der Konditionsindex mit  $65,516$  oberhalb des Grenzwertes. Die Varianzanteile der Parameterschätzer von TFG post

und cTFC waren in dieser Dimension grenzwertig erhöht (Anhang 14, Tabelle 6). Aufgrund der Priorisierung der unauffälligen entsprechenden Varianzinflationsfaktoren zur Beurteilung des Vorliegens von Multikollinearität wurde nicht davon ausgegangen, dass beide potentiellen Prädiktoren zur Multikollinearität im Modell beitrugen.

Bei diesem Analyseschritt kann die Festlegung der Grenzwerte für den Varianzinflationsfaktor, den Toleranzwert, den Eigenwert, den Konditionsindex und die Varianzanteile diskutiert werden.

#### 4.2.2.8 Diskussion der Analyse der fehlenden Werte

Der methodische Hintergrund der Analyse der fehlenden Werte, die Vor- und Nachteile der Verfahren sowie die Begründung für die Auswahl gewisser Methoden wurden bereits in Kapitel 2.6.2.12 ausführlich dargelegt.

Im Folgenden sollen die Analyse der fehlenden Werte, die Umgangsstrategien, ihre Interpretation und ihre Bedeutung für das Prognosemodell jeweils pro potentiellen Prädiktor dargestellt werden. Die Angaben zur Signifikanz des Risikounterschieds zwischen der Kategorie der Missings im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors beziehen sich auf die univariate Cox Regressionsanalyse.

Prädiktoren ohne fehlende Werte im korrigierten Modellkollektiv mit je 1048 Werten waren Alter, Status der koronaren Gefäßerkrankung und Killip Klassifikation.

Der BMI wurde 889 mal anhand der Akten entweder direkt oder aus den Angaben von Gewicht und Körpergröße bestimmt. Für 159 Fälle konnte er aufgrund von fehlender Dokumentation nicht bestimmt werden.

Für diese fehlenden Werte wurde ein MCAR-Mechanismus ohne systematische Tendenz angenommen, womit die bestimmten 889 Fälle als repräsentativ für das gesamte korrigierte Modellkollektiv betrachtet wurden.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 159 Fälle mit fehlendem BMI Index nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 159 Fälle mit fehlendem BMI in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche keinen signifikanten Risikounterschied im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors zeigte. Dies bestätigte die Annahme, dass die Werte zufällig fehlten.

Die HF bei Aufnahme wurde 847 mal anhand der Akten aus dem ersten verfügbaren EKG ermittelt. Für 201 Fälle konnte sie nicht ermittelt werden.

Da die Ursachen für das Fehlen der Werte unterschiedlich waren, wurde ein uneinheitlicher Mechanismus angenommen. Daten konnten einerseits ohne ersichtliche Ursache und damit ohne systematische Tendenz fehlen (MCAR-Mechanismus). Andererseits ergab sich ein systematisches Fehlen von Angaben zur HF daraus, dass EKG-Streifen von Fällen mit frühem Untersuchungsdatum bereits verblichen waren (NMAR-Mechanismus). Da diese Patienten tendenziell älter waren, schien somit das Sterberisiko für die fehlenden Fälle erhöht. Die verbliebenen 847 Fälle wurden als fraglich repräsentativ für das gesamte korrigierte Modellkollektiv betrachtet.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 201 Fälle mit fehlender HF bei Aufnahme nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 201 Fälle mit fehlender HF bei Aufnahme in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche keinen signifikanten Risikounterschied im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors zeigte. Die Interpretation dieses Ergebnisses in Anbetracht der vermuteten Mechanismen blieb fraglich.

Der LVEDP wurde 877 mal anhand der Akten oder der Herzkatheterbefunde ermittelt.

Für 171 Fälle konnte er nicht ermittelt werden, da der Wert nicht dokumentiert war.

Für diese fehlenden Werte waren retrospektiv keine Ursache und kein Mechanismus offensichtlich, womit die Repräsentativität der bestimmten 877 Fälle für das gesamte korrigiert Modellkollektiv unklar blieb.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 171 Fälle mit fehlendem Wert für den LVEDP nicht berücksichtigt. Im Single Imputation Modellansatz wurden die 171 Fälle mit fehlendem Wert für den LVEDP in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte (HR: 2,977; 95 % CI: 2,006 – 4,417; p: 0,000). Dieses Ergebnis war Indiz für ein nicht zufälliges Fehlen der Werte.

Der Wert für TnT bei Aufnahme wurde 640 mal anhand der Akten ermittelt. Für 408 Fälle konnte er nicht ermittelt werden, da der Wert in den Akten nicht dokumentiert war.

Für diese fehlenden Werte waren retrospektiv keine Ursache und kein Mechanismus offensichtlich, womit die Repräsentativität der bestimmten 640 Fälle für das gesamte korrigiert Modellkollektiv unklar blieb.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 408 Fälle mit fehlendem Wert für TnT bei Aufnahme nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 408 Fälle mit fehlendem Wert für TnT bei Aufnahme in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte (HR: 2,573; 95 % CI: 1,741 – 3,802; p: 0,000). Dieses Ergebnis war Indiz für ein nicht zufälliges Fehlen der Werte.

Der Wert für CK maximal wurde 907 mal anhand der Akten ermittelt. Für 141 Fälle konnte er nicht ermittelt werden, da der Wert in den Akten nicht dokumentiert war.

Für diese fehlenden Werte waren retrospektiv keine Ursache und kein Mechanismus offensichtlich, womit die Repräsentativität der bestimmten 907 Fälle für das gesamte korrigiert Modellkollektiv unklar blieb.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 141 Fälle mit fehlendem Wert für CK maximal nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 141 Fälle mit fehlendem Wert für CK maximal in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche keinen signifikanten Risikounterschied im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors zeigte. Dieses Ergebnis war Indiz für ein zufälliges Fehlen der Werte.

Der Wert für CRP bei Aufnahme wurde 826 mal anhand der Akten ermittelt. Für 222 Fälle konnte er nicht ermittelt werden, da der Wert in den Akten nicht dokumentiert war.

Für diese fehlenden Werte waren retrospektiv keine Ursache und kein Mechanismus offensichtlich, womit die Repräsentativität der bestimmten 826 Fälle für das gesamte korrigiert Modellkollektiv unklar blieb.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 222 Fälle mit fehlendem Wert für CRP bei Aufnahme nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 222 Fälle mit fehlendem Wert für CRP bei Aufnahme in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte (HR: 2,493; 95 % CI: 1,670 – 3,720; p: 0,000). Dieses Ergebnis war Indiz für kein zufälliges Fehlen der Werte.

Der Wert für Crea bei Aufnahme wurde 898 mal anhand der Akten ermittelt. Für 150 Fälle konnte er nicht ermittelt werden, da der Wert in den Akten nicht dokumentiert war.

Für diese fehlenden Werte waren retrospektiv keine Ursache und kein Mechanismus offensichtlich, womit die Repräsentativität der bestimmten 898 Fälle für das gesamte korrigiert Modellkollektiv unklar blieb.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 150 Fälle mit fehlendem Wert für Crea bei Aufnahme nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 150 Fälle mit fehlendem Wert für Crea bei Aufnahme in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte (HR: 3,265; 95 % CI: 2,152 – 4,954; p: 0,000). Dieses Ergebnis war Indiz für kein zufälliges Fehlen der Werte.

Der Status des potentiellen Prädiktors Diabetes mellitus und arterieller Hypertonus wurde jeweils in 1042 Fällen ermittelt und fehlte damit in sechs Fällen. Von einer näheren Betrachtung und Interpretation von Ursache des Fehlens und der Bedeutung für das Modell wurde bei nur sechs fehlenden Fällen abgesehen.

Der Status des potentiellen Prädiktors Z.n. AMI wurde 1025 mal anhand der Akten ermittelt. Für 23 Fälle konnte er nicht ermittelt werden, da der Status in den Akten nicht dokumentiert war. Für diese fehlenden Angaben waren retrospektiv keine Ursache und kein Mechanismus offensichtlich.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 23 Fälle mit fehlendem Status für Z.n. AMI nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 23 Fälle mit fehlendem Status für Z.n. AMI in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte (HR: 2,821; 95 % CI: 1,377 – 5,782; p: 0,005).

Aufgrund des Anteils der fehlenden Angaben von 2,2 % an der Gesamtfallzahl des Prädiktors wurde diesen fehlenden Angaben, trotz erhöhtem Risiko kein systematischer Einfluss auf das Modell beigemessen.

Der Status des potentiellen Prädiktors VTs vor oder während Koronarangiographie wurde 1025 mal anhand der Akten ermittelt. Für 23 Fälle konnte er nicht ermittelt werden, da der Status in den Akten nicht dokumentiert war. Für diese fehlenden Angaben waren retrospektiv keine Ursache und kein Mechanismus offensichtlich.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 23 Fälle mit fehlendem Status für VTs vor oder während Koronarangiographie nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 23 Fälle mit fehlendem Status für VTs vor oder während Koronarangiographie in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors kein signifikant erhöhtes Risiko zeigte (HR: 1,711; 95 % CI: 0,757 – 3,868; p: 0,197). Dieses Ergebnis war Indiz für ein zufälliges Fehlen der Werte.

Der Status des potentiellen Prädiktors EKG-Befunde wurde 1001 mal anhand der Akten und aus dem EKG bei Aufnahme ermittelt. Für 47 Fälle konnte der Status nicht ermittelt werden.

Für diese fehlenden Werte waren retrospektiv keine Ursache und kein Mechanismus offensichtlich, womit die Repräsentativität der bestimmten 1001 Fälle für das gesamte korrigiert Modellkollektiv unklar blieb.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 47 Fälle mit fehlendem Status für EKG-Befund nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 47 Fälle mit fehlendem Status für EKG-Befund in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte (HR: 2,506; 95 % CI: 1,438 – 4,368; p: 0,001). Dieses Ergebnis war Indiz für kein zufälliges Fehlen der Werte.

Der Status des potentiellen Prädiktors TFG prä konnte anhand der Auswertung der Angiogramme 987mal ermittelt werden.

In 61 Fällen konnte der Prädiktor nicht ermittelt werden. Hier wurde die Koronarangiographie begonnen, aber ohne einen Interventionsversuch zu unternehmen die Indikation zu einer alternativen Therapie gestellt (45 x bypasschirurgische Therapie, 16 x konservative Therapie). Da ein disseminierter Befund vorlag war kein eindeutiges Infarktgefäß zu bestimmen. Für diese fehlenden Werte wurde ein NMAR-Mechanismus mit systematischer Tendenz angenommen. Es war zu erwarten, dass diese Fälle ein höheres Mortalitätsrisiko haben würden.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 61 Fälle mit fehlendem Status für den TFG prä nicht berücksichtigt. Im Single Imputation Modellansatz wurden die 61 Fälle mit alternativer Therapie in einer Kategorie als solche gekennzeichnet. Diese Kategorie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 2,439; 95 % CI: 1,287 – 4,624; p: 0,006). Dieses Ergebnis bestätigte die Vermutung des nicht zufälligen Fehlens der Werte.

Der Status des potentiellen Prädiktors TFG post konnte anhand der Auswertung der Angiogramme 935 mal ermittelt werden.

In 113 Fällen konnte er nicht ermittelt werden. Davon wurde in 108 Fällen die Koronarangiographie begonnen, und ohne einen Interventionsversuch zu unternehmen die Indikation zu einer alternativen Therapie gestellt (45 x bypasschirurgische Therapie, 63 x konservative Therapie). In 47 Fällen konnte ein Infarktgefäß bestimmt werden, in 61 Fällen nicht (s. o.). Für diese fehlenden Werte wurde ein NMAR-Mechanismus mit systematischer Tendenz angenommen. Es war zu erwarten, dass diese Fälle ein höheres Mortalitätsrisiko haben würden.

In fünf der 113 fehlenden Fälle war die Ursache ein unvollständiges koronarangiographisches Filmmaterial. Für die Parameterbestimmung relevante Sequenzen waren nicht aufgezeichnet. Für diese fehlenden Werte wurde ein MCAR-Mechanismus ohne systematische Tendenz angenommen. Von einer näheren Betrachtung und Interpretation wurde bei der geringen Fallzahl abgesehen.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 113 Fälle mit fehlendem Status für den TFG post nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 108 Fälle mit alternativer Therapie in einer Kategorie als solche gekennzeichnet. Diese Kategorie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 2,923; 95 % CI: 1,980 – 4,314; p: 0,000). Dieses Ergebnis bestätigte die Vermutung des nicht zufälligen Fehlens der Werte. Die fünf Fälle mit unvollständigem, koronarangiographischem Filmmaterial wurden als Missings gekennzeichnet.

Die Analyse der fehlenden Werte des potentiellen Prädiktors Verbesserung des TFG entspricht der Analyse der fehlenden Werte des TFG post. Die Kategorie der alternativen Therapie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 2,396; 95 % CI: 1,546 – 3,714; p: 0,000).

Der Status des potentiellen Prädiktors cTFC konnte anhand der Auswertung der Angiogramme 819 mal ermittelt werden.

In 229 Fällen konnte er nicht ermittelt werden. Die 108 Fälle mit alternativer Therapie wurden bereits erläutert (s.o.). In 73 Fällen wurde die Koronarangiographie begonnen, die Intervention im Infarktgefäß wurde aber ohne erfolgreiche Rekanalisation abgebrochen. Formal entsprechen diese Fälle einem Interventionsergebnis der Klasse TFG post 0 und I, welche nach den cTFC Bestimmungskriterien nicht ausgewertet werden konnten. Der nicht vorgenommene Ansatz des kategorischen Ersetzens mittels des cTFC Wertes 100 wurde bereits in obigen



Kapiteln diskutiert. Für diese 73 Fälle mit fehlenden Werten wurde ein NMAR-Mechanismus mit systematischer Tendenz angenommen. Es war zu erwarten, dass diese Fälle ein höheres Mortalitätsrisiko haben würden.

In 48 Fällen konnte kein cTFC ermittelt werden, da in 43 Fällen der Angiographiefilm nicht auswertbar war. Entweder war entsprechende Sequenz zeitlich gesehen nicht lang genug aufgezeichnet, oder die anatomische Landmarke wurde nicht dargestellt, sodass ein korrektes Auszählen der frames nicht möglich war. In fünf Fällen war die Ursache ein unvollständiges koronarangiographisches Filmmaterial (s. o.). Für diese 48 Fälle mit fehlenden Werten wurde ein MCAR-Mechanismus ohne systematische Tendenz angenommen.

Im Complete Case Modellansatz wurden die 229 Fälle mit fehlendem Status für den cTFC nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz wurden die 108 Fälle mit alternativer Therapie in einer Kategorie als solche gekennzeichnet. Diese Kategorie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 2,933; 95 % CI: 1,901 – 4,502; p: 0,000). Dieses Ergebnis bestätigte die Vermutung des nicht zufälligen Fehlens der Werte. Die 73 Fälle mit frustraner Rekanalisation wurden als solche gekennzeichnet. Diese Kategorie zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 1,880; 95 % CI: 1,084 – 3,259; p: 0,025). Dieses Ergebnis bestätigte die Vermutung des nicht zufälligen Fehlens der Werte. Die 48 Fälle mit fehlenden Werten wurden in einer Kategorie als Missings kategorisiert, welche keinen signifikanten Risikounterschied im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors zeigte. Dieses Ergebnis war Indiz für ein zufälliges Fehlen der Werte.

Der Status des potentiellen Prädiktors der LVEF konnte anhand der Auswertung der Laevokardiogramme 921 mal ermittelt werden.

In 127 Fällen konnte er nicht ermittelt werden. In 47 Fällen war die Ursache ein Vorliegen von Kontraindikationen zur Ventrikulographie (26 x Niereninsuffizienz, 10 x Aortenklappenstenose oder Kinking der Aorta, 4 x Ventrikeldhrombus, 5 x Linksherzdekompensation, 1 x Vorderwandaneurysma, 1 x hämodynamisch relevante Kammertachykardien), sodass bei erhöhtem kardialen Risiko nur eine Koronarintervention durchgeführt wurde. Für diese fehlenden Werte wurde ein NMAR-Mechanismus mit systematischer Tendenz angenommen. Es war zu erwarten, dass diese Fälle ein tendenziell hohes Mortalitätsrisiko haben würden.

In 27 Fällen wurde auf eine Ventrikulographie verzichtet, da vorbefundlich aus der transösophagealen Echokardiographie bekannt war, dass die LVEF reduziert war. Es wurde nur eine Koronarintervention durchgeführt. Dementsprechend war in diesen Fällen eine kardiale Vorerkrankung wahrscheinlich, in acht dieser Fälle lag ein Z.n. AMI vor. Für diese fehlenden Werte wurde ein NMAR-Mechanismus mit systematischer Tendenz angenommen. Es war zu erwarten, dass diese Fälle ein tendenziell hohes Mortalitätsrisiko haben würden.

In sechs Fällen wurde auf die Durchführung einer Ventrikulographie verzichtet, da koronarangiographisch früh die Indikation zur bypasschirurgischen Alternativtherapie gestellt wurde. Von einer Interpretation hinsichtlich der Bedeutung für das Modell wurde bei nur sechs fehlenden Fällen abgesehen.

In 47 Fällen waren die Laevokardiogramme messanalytisch nicht auswertbar. Für diese fehlenden Werte wurde ein MCAR-Mechanismus ohne systematische Tendenz angenommen.

Im Complete Case Modellansatz wurden diese 127 Fälle mit fehlender LVEF nicht berücksichtigt.

Im Single Imputation Modellansatz zeigten die 47 Fälle mit Kontraindikationen im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 2,340; 95 % CI: 1,325 – 4,131; p: 0,003). Dieses Ergebnis bestätigt die Vermutung des nicht zufälligen Fehlens der Werte. Die 27 Fälle in denen aufgrund der transösophagealen Echokardiographie auf eine Laevokardiographie verzichtet wurde zeigten Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors kein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 1,672; 95 % CI: 0,823 – 3,399; p: 0,155). Dieses Ergebnis widerlegte die Vermutung des nicht zufälligen Fehlens der Werte. Von einer systematischen Tendenz war somit nicht auszugehen. Die 47 Fälle mit nicht auswertbaren Laevokardiogrammen wurden als Missings kategorisiert. Es zeigte sich im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors kein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 0,799; 95 % CI: 0,384 – 1,664; p: 0,549). Dieses Ergebnis bestätigte die Vermutung des zufälligen Fehlens der Werte.

#### **4.2.2.9 Diskussion des korrigierten Modellkollektivs**

Nach Durchführung aller Voranalysen wurde eine Korrektur des Modells vorgenommen. Keiner der potentiellen Prädiktoren wurde ausgeschlossen, da alle Modellvoraussetzungen erfüllt waren. Ein Datenverlust und damit ein Verlust an Repräsentativität fand daher auf Ebene der potentiellen Prädiktoren nicht statt.

Zwei Fällen wurden aufgrund von multivariaten Ausreißern ausgeschlossen um eine mögliche Beeinflussung bei der Schätzung der Regressionskoeffizienten und damit einen negativen Einfluss auf die Modellanpassung und die Qualität der Prognose zu verhindern. Formal ging damit ein Datenverlust einher. Da dies nur zwei Fälle betraf, wurde der Einfluss des Löschens auf die Repräsentativität als gering bewertet.

#### **4.2.2.10 Interpretation und Beurteilung des komparativen Modellansatzes**

Bei der Betrachtung der Auswertung der Fallverarbeitung im Complete Case Modellansatz wurde die Schwäche dieser Auswertungsmethode deutlich. Der möglichst realen Darstellung der Daten, unter Beibehaltung des ursprünglichen Skalenniveaus und damit ohne Kategorisierung sowie ohne Ersetzung fehlender Werte, war in diesem Modellansatz bei multivariater Auswertung ein deutlicher Verlust an Daten geschuldet. Von den 1048 Fällen des korrigierten Modellkollektivs verblieben nur 324 Fälle in der Analyse. Zudem reduzierte sich die Anzahl der Zielereignisse erheblich. Das korrigierte Modellkollektiv beinhaltete 170 Zielereignisse (16,22 %), wohingegen das Analysekollektiv nur noch 23 Zielereignisse (7,10 %) enthielt.

Dementsprechend war ab diesem Modellschritt im Complete Case Modellansatz nicht mehr von einer Repräsentativität der Ergebnisse hinsichtlich der prognostischen Relevanz der einzelnen Prädiktoren auszugehen. Zudem verstieß die multivariate Analyse in diesem Modell gegen die Modellvoraussetzung der EPV-Regel. Im Modell befanden sich zu viele Parameter respektive Risikoschätzer (Regressionskoeffizienten) angesichts der geringen Anzahl an Zielereignissen. Der Complete Case Modellansatz war somit von statistischer Seite gescheitert.

Dennoch wurden die multivariaten Analysen auch im Complete Case Modellansatz fortgeführt um, im Vergleich zum Single Imputation Modellansatz, den Effekt von fehlenden Werten in einem Prognosemodell ersichtlich werden zu lassen (225). Anhand dieses Vergleichs wurde deutlich, dass nicht die Ausgangsfallzahl eines multivariaten Analyseschrittes relevant ist, sondern die Anzahl tatsächlich analysierter Fälle. Von fünfzehn univariat signifikanten Prädiktoren, zeigten in der Best-Subset Cox Regressionsanalyse des Complete Case Modellansatzes drei Prädiktoren multivariate Signifikanz: Alter bei Infarkt, HF bei Aufnahme und VTs vor oder

während Koronarangiographie. Eine Interpretation der Ergebnisse sollte im Folgenden bewusst vermieden werden, da diese weder statistische noch inhaltliche Relevanz bezüglich ihrer prognostischen Aussage hatte.

Die in Kapitel 4.3 folgende inhaltliche Interpretation und Diskussion der Ergebnisse bezieht aufgrund dieser statistischen Effekte den Complete Case Modellansatz nicht mehr mit ein. Demnach fanden alle inhaltlich getroffenen Aussagen im Rahmen des Single Imputation Modellansatz statt und sind daher vor dem Hintergrund zu bewerten, dass das Skalenniveau von Prädiktoren teilweise angepasst wurde um den Effekt fehlender Werte kontrollieren zu können sowie dass die Prädiktoren teilweise mehrere Kategorien erklärter und nicht erklärter fehlender Werte beinhalten.

#### 4.2.2.11 Diskussion der Darstellung der potentiellen Prädiktoren

Im Complete Case Modellansatz war es das Ziel den ursprünglichen Informationsgehalt der potentiellen Prädiktoren zu erhalten. Eine Kategorisierung quantitativer Prädiktoren fand nicht statt. Als Einheiten wurden die in der Literatur gebräuchlichen SI-Einheiten angegeben. Die Einteilung qualitativer Prädiktoren erfolgte literaturgeleitet. Im Falle von dichotomen Variablen als Ereignis und Nicht-Ereignis. Im Falle von ordinalen Variablen anhand vorbeschriebener Klassifikationen. Zwei Ausnahmen stellten die Einteilung des Parameters Verbesserung des TFG und die Einteilung des Parameters cTFC dar. Der Modus zur Einteilung des Verlaufs des TFG ist methodisch in Kapitel 2.3.4.2 dargestellt. Die den Auswertungen zugrunde liegende dichotome Klassifikation in Verbesserung oder Nicht-Verbesserung des TFG ist in der Literatur nicht vorbeschrieben und demnach als neu zu bewerten.

Bezüglich der Einteilung des Parameters cTFC wurde das ursprünglich metrische Skalenniveau mit der Einheit „frames“ nicht angewandt. Es wurde eine ordinal stetige Einteilung des Wertespektrums vorgenommen in die Klassen  $< 14$  frames,  $14 - 27$  frames,  $28 - 40$  frames,  $> 40$  frames. Diese Einteilung ist auf die Arbeiten von Gibson et al. zurückzuführen ([113](#), [156](#)). Die methodische Kritik bei der Kategorisierung von metrischen Variablen ist eine verzerrte Darstellung der Realität und damit ein Informationsverlust ([242](#)).

Im Single Imputation Modellansatz war das Ziel einen vollständigen Datensatz zu erhalten. Um fehlende Werte berücksichtigen zu können, mussten die Variablen in kategorisierter Form vorliegen, um so Kategorien für die fehlenden Werte hinzufügen zu können. Die Einteilung qualitativer Variablen erfolgte entsprechend dem Complete Case Modellansatz. Bei der Kategorisierung quantitativer Variablen boten sich verschiedene Möglichkeiten. Mit Ausnahme des cTFC (s. o.) kam in dieser Studie die Einteilung anhand des optimalen Cut-Off Wertes zur Anwendung (siehe Kapitel 2.6.2.15). Der generelle Nachteil der Kategorisierung wurde bereits zuvor beschrieben. Ein konkreter Nachteil der Bestimmung des optimalen Cut-Off Wertes liegt darin, dass dieser Wert zunächst nur auf den Datensatz anzuwenden ist, aus welchem er generiert wurde. Eine Übertragbarkeit ist dann noch zu validieren. Dieser Schritt der Validierung wurde im Rahmen dieser Studie nicht mehr durchgeführt (siehe Kapitel 4.2.3). Eine Alternative zur Kategorisierung der quantitativen Variablen hätte in der Übernahme von literaturbeschriebenen Cut-Off Werten oder Kategorien bestanden.

Die Absichten dieser Darstellungsweise der Prädiktoren im Complete Case und im Single Imputation Modellansatz wurden bereits in den Kapiteln 2.6.2.14 und 4.2.2.10 erläutert.

#### 4.2.2.12 Statistische Diskussion der Ergebnisse der univariaten Cox Regressionsanalysen

Die univariaten Cox Regressionsanalysen erfolgten in beiden Modellansätzen – dem Complete Case Modellansatz und dem Single Imputation Modellansatz – unter Einbeziehung der inhaltlich begründeten, potentiellen Prädiktoren.

Ziel war es den Einfluss eines jeden potentiellen Prädiktors auf die Zielgröße zu prüfen, d. h. ob signifikant vorhergesagt werden konnte, ob ein im korrigierten Modellkollektiv befindliches Individuum im Betrachtungszeitraum verstarb oder nicht. Dabei wurden die Ein- und Ausschlusskriterien im Falle eines jeden Prädiktors kritisch gegeneinander abgewogen. Prinzipiell galt auf dieser Modellstufe ein tendenziell liberales Vorgehen, um Prädiktoren und damit Information nicht zu früh aus den Analysen auszuschließen.

Im Complete Case Modellansatz wurden fünf der 20 eingeschlossenen potentiellen Prädiktoren ausgeschlossen. Hauptkriterium für den Ausschluss eines potentiellen Prädiktors aus den multivariaten Analysen war ein 95 % CI, welches den Zahlenwert eins inkludierte. Nebenkriterium war ein Gesamtsignifikanzlevel  $> 0,200$  (Anhang 22, Tabelle 12).

Der potentielle Prädiktor CK maximal zeigte eine HR von exakt 1 mit einem 95 % CI 1,000 – 1,000. Bei primärer Annahme eines Daten- oder Kalkulationsfehlers wurden die Daten geprüft und die Analyse mehrfach wiederholt, stets mit gleichem Ergebnis. Der potentielle Prädiktor wurde ausgeschlossen.

Der potentielle Prädiktor arterieller Hypertonus wurde aufgrund des CIs ausgeschlossen (HR: 1,194; 95 % CI: 0,790 – 1,803;  $p: 0,400$ ), zeigte aber tendenziell ein plausibel erhöhtes Risiko der Hypertoniker im Vergleich zu den Nicht-Hypertonikern.

Der potentielle Prädiktor TFG prä wurde aufgrund der CIs bei einem Gesamtsignifikanzwert von  $p = 0,419$ , ausgeschlossen. Die Analysen der Unterkategorien (TFG 0, I, II) zeigten im Vergleich zur Referenzkategorie (TFG III) dennoch plausibel erhöhte Risikowerte (HR: 1,339; 1,438; 1,044).

Der potentielle Prädiktor Verbesserung des TFG wurde aufgrund des CIs ausgeschlossen (HR: 0,841; 95 % CI: 0,587 – 1,204;  $p: 0,343$ ), zeigte aber ein plausibel reduziertes Risiko für Patienten mit Verbesserung des TFG.

Der potentielle Prädiktor cTFC wurde bei einem Gesamtsignifikanzwert von  $p = 0,670$  ausgeschlossen. Auch die Analysen der Unterkategorien ( $< 14$  frames; 28 – 40 frames;  $> 40$  frames) zeigten im Vergleich zur Referenzkategorie (14 – 27 frames) keine Signifikanz ( $p: 0,359; 0,846, 0,541$ ). Bei der Betrachtung der HRs war auffällig, dass die Kategorie 28 – 40 frames ein tendenziell reduziertes Risiko (HR: 0,955; 95 % CI: 0,846) im Vergleich zur Referenzkategorie 14 – 27 frames zeigte. Diese Unplausibilität stellte die methodische Richtigkeit der gewählten Einteilung in Frage. Die weiteren HRs (0,673; 1,164) erscheinen tendenziell plausibel.

Im Complete Case Modellansatz zeigten fünfzehn der 20 eingeschlossenen, potentiellen Prädiktoren univariate Signifikanz und wurden somit in die multivariaten Analysen eingeschlossen.

Der potentielle Prädiktor EKG-Befund wurde aufgrund des zulässigen CIs beibehalten (HR: 1,401; 95 % CI: 1,022 – 1,920;  $p: 0,036$ ), trotz des Signifikanzwertes  $> 0,020$ .

Die weiteren Prädiktoren (siehe Kapitel 3.3.1.21) zeigten hinsichtlich der 95 % CIs und der Signifikanzwerte schlüssige Ergebnisse.

Im Single Imputation Modellansatz wurden vier der 20 eingeschlossenen potentiellen Prädiktoren ausgeschlossen. Hauptkriterium für den Ausschluss eines potentiellen Prädiktors aus den multivariaten Analysen war ein 95 % CI welches den Zahlenwert eins inkludierte. Nebenkriterium war ein Gesamtsignifikanzlevel  $>$

0,200 (Anhang 23, Tabelle 13). Bei der Abwägung in diesem Modellansatz war zusätzlich die Beachtung des Einflusses der Kategorien der fehlenden Werte für die Modelleignung erheblich. Grundlage der Bewertung dieser Kategorien war die formell-statistische Beurteilung in Kapitel 4.2.2.8.

Der potentielle Prädiktor arterieller Hypertonus wurde aufgrund des nicht zulässigen CIs ausgeschlossen (HR: 1,193; 95 % CI: 0,790 – 1,803; p: 0,400), zeigte aber tendenziell ein plausibel erhöhtes Risiko der Hypertoniker im Vergleich zu den Nicht-Hypertonikern. Die Kategorie der Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 6,286; 95 % CI: 2,198 – 17,984; p: 0,001). Aufgrund einer Fallzahl von sechs wurden dieser Kategorie keine Bedeutung für das Modell und dementsprechend auch kein Informationsverlust beigemessen.

Der potentielle Prädiktor TFG prä wurde aufgrund der nicht zulässigen CIs für den Vergleich der Kategorien TFG 0, I, II im Vergleich zur Referenzkategorie TFG III ausgeschlossen. Die Kategorie der alternativen Therapie zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zur Referenzkategorie (HR: 2,439; 95 % CI: 1,287 – 4,624; p: 0,006), was plausibel aber nicht Gegenstand der Fragestellung war. Somit ergab sich kein relevanter Informationsverlust für das Modell bei Ausschluss des Prädiktors.

Der potentielle Prädiktor Verbesserung des TFG wurde aufgrund des nicht zulässigen CIs ausgeschlossen (HR: 0,844; 95 % CI: 0,590 – 1,209; p: 0,355), zeigte aber tendenziell ein plausibel reduziertes Risiko für Patienten mit Verbesserung des TFG. Die Kategorie der Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors keine statistische Signifikanz. Somit ergab sich kein relevanter Informationsverlust für das Modell bei Ausschluss des Prädiktors.

Der potentielle Prädiktor cTFC wurde ausgeschlossen, da keine der Kategorien (< 14 frames, 28 – 40 frames, > 40 frames) statistische Signifikanz gegenüber der Referenzkategorie (14 – 27 frames) zeigte. Die Kategorie der alternativen Therapie (HR: 2,933; 95 % CI: 1,910 – 4,502; p: 0,000) zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zur Referenzkategorie, was plausibel aber nicht Gegenstand der Fragestellung war. Die Kategorie der frustrierten Rekanalisation (HR: 1,880; 95 % CI: 1,084 – 3,259; p: 0,025) zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zur Referenzkategorie, was plausibel, aber nicht Gegenstand der Fragestellung war. Die Kategorie der Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors keine statistische Signifikanz. Somit ergab sich kein relevanter Informationsverlust für das Modell bei Ausschluss des Prädiktors.

Im Single Imputation Modellansatz zeigten sechzehn der 20 eingeschlossenen, potentiellen Prädiktoren univariate Signifikanz und wurden somit in die multivariaten Analysen eingeschlossen:

Die Prädiktoren Alter bei Infarkt, BMI, HF bei Aufnahme, CK maximal, VTs vor oder während Koronarangiographie, Status der koronaren Gefäßerkrankung und Killip Klassifikation zeigten hinsichtlich der 95 % CIs und der Signifikanzwerte schlüssige Ergebnisse (siehe Kapitel 3.3.2.21). Die Kategorien der fehlenden Werte zeigten, falls vorhanden, keinen signifikanten Risikounterschied im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors, was Indiz war für ein zufälliges Fehlen der Werte. Diese Prädiktoren wurden in die multivariaten Analysen eingeschlossen.

Die potentiellen Prädiktoren LVEDP, TnT bei Aufnahme, CRP bei Aufnahme, Crea bei Aufnahme, Z.n. AMI und EKG-Befund wurden in die multivariaten Analysen einbezogen trotzdem die jeweilige Kategorie der fehlenden Werte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte und

damit Indiz für ein nicht zufälliges Fehlen der Werte gegeben war. Argument für den Einschluss waren die zulässigen 95 % CIs der HRs für den Vergleich der Wertkategorie zur Referenzkategorie.

Der potentielle Prädiktor Diabetes wurde in die multivariaten Analysen einbezogen trotzdem die Kategorie der fehlenden Werte im Vergleich zur Referenzkategorie des Prädiktors ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte. Aufgrund einer Fallzahl von sechs wurde dieser Kategorie keine Bedeutung für das Modell beigemessen. Argument für den Einschluss war die zulässiges 95 % CI der HR für den Vergleich der Wertkategorie zur Referenzkategorie (HR: 2,118; 95 % CI: 1,549 – 2,895; p: 0,000).

Der potentielle Prädiktor TFG post wurde aufgrund des signifikanten Unterschiedes zwischen der Kategorie TFG 0 und der Referenzkategorie TFG III eingeschlossen (HR: 2,437; 95 % CI: 1,226 – 4,842; p: 0,011). Die weiteren Kategorien (TFG I und II) zeigten keine Signifikanzen im Vergleich zur Referenzkategorie. Die Kategorie der alternativen Therapie zeigte ebenfalls statistische Signifikanz im Vergleich zur Referenzkategorie (HR: 2,923; 95 % CI: 1,980 – 4,314; p: 0,000). Die Kategorie der fehlenden Werte zeigte keine statistische Signifikanz im Vergleich zur Referenzkategorie.

Der potentielle Prädiktor LVEF wurde bei statistischer Signifikanz aller Kategorien (35 – 54,9 %, 55 – 64,9 %, > 65 %) im Vergleich zur Referenzkategorie (< 35 %) eingeschlossen. Zudem zeigte die Kategorie der Kontraindikationen ein plausibel erhöhtes Risiko im Vergleich zur Referenzkategorie (HR: 2,340; 95 % CI: 1,325 – 4,131; p: 0,003). Die weiteren Kategorien der fehlenden Werte zeigten keine statistische Signifikanz im Vergleich zur Referenzkategorie.

#### **4.2.2.13 Statistische Diskussion der Ergebnisse der multivariaten Cox Regressionsanalysen und der Best-Subset Cox Regressionsanalysen**

Die multivariaten Cox Regressionsanalysen erfolgten in beiden Modellansätzen – dem Complete Case Modellansatz und dem Single Imputation Modellansatz - unter Einbeziehung der jeweils univariat signifikanten Prädiktoren.

Als Referenzmodell in beiden Ansätzen galt das Rückwärtsselektionsverfahren auf Basis der Likelihoodstatistik. Das Vorwärtsselektionsverfahren und das Einschlussverfahren stellten Vergleichsanalysen dar, um den Effekt der Rückwärtsselektion auf die multivariate Prädiktoradjustierung zu kontrollieren. Der Grenz-p-Wert, für Ein- oder Ausschluss, war auf 0,050 festgelegt (siehe Kapitel 2.6.2.17).

Im Complete Case Modellansatz wurden durch Rückwärtsselektion von den eingeschlossenen fünfzehn univariaten Prädiktoren zwölf ausgeschlossen. Das Endmodell – das Best-Subset Modell - war signifikant, d.h. anhand der selektierten drei Prädiktoren konnte mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden, ob ein im Grundkollektiv befindliches Individuum im Betrachtungszeitraum verstarb oder nicht (Anhang 24, Tabelle 14).

Die drei multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, HF bei Aufnahme und VTs vor oder während Koronarangiographie. Während die HRs und die CIs für Alter bei Infarkt (HR: 1,057; 95 % CI: 1,017 – 1,098) und HF bei Aufnahme (HR: 1,031; 95 % CI: 1,009 – 1,054) formell-statistisch plausibel erschienen, waren die Werte für VTs vor oder während Koronarangiographie (HR: 21,713; 95 % CI: 2,686 – 175,509) unplausibel. Der Grund dafür lag in der geringen Fallzahl der Zielereignisse von n = 2.

In Anbetracht der vielen multivariat ausgeschlossenen, univariat hoch signifikanten Prädiktoren und vor dem Hintergrund der bereits dargestellten erheblichen Fallzahlreduzierung, erscheint dieses Prognosemodell nicht realistisch.

In der Vergleichsanalyse der Vorwärtsselektion resultierte nach drei Iterationsschritten, bei einem p-Wert für den Modelleinschluss  $< 0,050$ , das identische, signifikante Prognosemodell.

In der Vergleichsanalyse des Einschlussverfahrens zeigten drei weitere Prädiktoren multivariate Signifikanz, TnT bei Aufnahme (HR: 1,287; 95 % CI: 1,004 – 1,651), Z.n. AMI (HR: 2,898; 95 % CI: 1,008 – 8,329) und Status der koronaren Gefäßerkrankung (HR: 0,287; 95 % CI: 0,093 – 0,891). Dieser Effekt ist dadurch zu begründen, dass dem Einschlussverfahren kein iterativer Prozess zugrunde liegt. Die Risikoschätzer werden in Gegenwart aller sich in der Analyse befindlichen Prädiktoren nur einmal bestimmt. Eine schrittweise Selektion mit Neuanalysen bleibt aus. Entscheidend ist, dass die drei multivariat signifikanten Prädiktoren des Referenzmodells der Rückwärtsselektion Alter bei Infarkt, HF bei Aufnahme und VTs vor oder während Koronarangiographie in dieser Vergleichsanalyse als signifikant bestätigt wurden.

Zusammenfassend zeigte sich im Complete Case Modellansatz ein Referenz-Prognosemodell, welches unter Beachtung der Vergleichsmodelle zwar konsistent war, aber angesichts der Auswahl der multivariat signifikanten Prädiktoren, unter formell-statistischer Bewertung, keine Relevanz bezüglich prognostischer Aussagen in der Grundgesamtheit hat. Eine inhaltliche Interpretation der Ergebnisse dieses Modells fand dementsprechend in dieser Studie nicht statt (Anhang 26, Tabelle 16).

Im Single Imputation Modellansatz wurden durch Rückwärtsselektion von den eingeschlossenen sechzehn univariaten Prädiktoren neun ausgeschlossen. Das Endmodell – das Best-Subset Modell - war signifikant, d.h. anhand der selektierten sieben Prädiktoren konnte mit größtmöglicher Wahrscheinlichkeit vorhergesagt werden, ob ein im Grundkollektiv befindliches Individuum im Betrachtungszeitraum verstarb oder nicht (Anhang 25, Tabelle 15).

Die sieben multivariat signifikanten Prädiktoren waren Alter bei Infarkt, BMI, TnT bei Aufnahme, CK maximal, Diabetes mellitus, Killip Klassifikation und LVEF. Entsprechende HR Werte und CIs waren formell-statistisch plausibel (siehe Kapitel 3.3.4.2). Bei der Betrachtung dieser Prädiktoren bestanden dennoch statistische Auffälligkeiten.

Im Falle von TnT zeigte auch die Kategorie der Missings ein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber der Referenzkategorie (HR: 1,950; 95 % CI 1,295 – 2,936, p: 0,001). Dies könnte zur Gesamtsignifikanz und damit zum Erhalt des Prädiktors im Modell beigetragen haben. Die inhaltliche Interpretation war aufgrund der Nichterklärbarkeit der Missings nicht möglich.

Im Falle von Diabetes mellitus zeigte die Kategorie der Missings ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko gegenüber der Referenzkategorie (HR: 4,075; 95 % CI: 1,175 – 14,128; p: 0,027). Da diesen Werten eine Fallzahl von sechs zugrunde lag wurde weder eine statistische noch eine inhaltliche Relevanz angenommen.

Bei der Betrachtung der ausgeschlossenen, multivariat nicht signifikanten Prädiktoren war nicht ersichtlich, dass die jeweiligen Kategorien der nicht erklärten Missings zu einem Ausschluss eines Prädiktors geführt hatten. Alle Prädiktoren, die aufgrund des Gesamtsignifikanzniveaus  $> 0,050$  (POUT) ausgeschlossen wurden, zeigten auch in den Analysen der einzelnen Kategorien im Vergleich zur jeweiligen Referenzkategorie keine Signifikanz. Bei keinem ausgeschlossenen Prädiktor zeigte die Kategorie der Missings im Vergleich zur

Referenzkategorie statistische Signifikanz. Dementsprechend war hier trotz Ausschluss kein Informationsverlust im Modell zu erwarten.

In der Vergleichsanalyse der Vorwärtsselektion resultierte nach sieben Iterationsschritten, bei einem p-Wert für den Modelleinschluss  $< 0,050$ , das identische, signifikante Prognosemodell.

In der Vergleichsanalyse des Einschlussverfahrens zeigten ebenfalls obige sieben Prädiktoren multivariate Signifikanz: Alter bei Infarkt, BMI, TnT bei Aufnahme, CK maximal, Diabetes mellitus, Killip Klassifikation und LVEF.

Im Vergleich zur Rückwärtsselektionsanalyse war bei der Betrachtung dieser eingeschlossenen Prädiktoren auffällig, dass im Falle von TnT die Kategorie  $> 0,54 \mu\text{g/l}$  im Vergleich zur Referenzkategorie keine statistische Signifikanz hatte (HR: 1,621; 95 % CI: 0,995 – 2,643, p: 0,053). Die zum Erhalt im Modell führende Gesamtsignifikanz von 0,018 resultierte aus der Signifikanz der Missings im Vergleich zur Referenzkategorie (HR: 1,850; 95 % CI: 1,207 – 2,836; p: 0,005). Eine inhaltliche Interpretation hinsichtlich der prognostischen Relevanz des Prädiktors wäre somit falsch gewesen.

Im Falle des Prädiktors Diabetes mellitus zeigte sich im Einschlussverfahren keine statistische Signifikanz der Missings im Vergleich zur Referenzkategorie (HR: 3,380; 95 % CI: 0,848 – 13,473; p: 0,084). Dies war ein weiterer Anhalt dafür, dass der Einfluss der fehlenden Werte auf die prognostische Relevanz geringfügig war.

Im Falle des Prädiktors der LVEF zeigte sich im Einschlussverfahren keine Signifikanz der Hauptkategorien gegenüber der Referenzkategorie. Die zum Erhalt im Modell führende Gesamtsignifikanz von 0,005 resultierte aus der Signifikanz der Kategorien Kontraindikation und Transthorakale Echokardiographie im Vergleich zur Referenzkategorie. Eine Interpretation wird in Kapitel 4.2.3.5 zusammen mit inhaltlichen Aspekten gegeben.

Bei der Betrachtung der ausgeschlossenen Prädiktoren war auffällig, dass vergleichend im Einschlussverfahren der Prädiktor TFG post gesamt keine Signifikanz zeigte, aber die Unterkategorie TFG 0 im Vergleich zur Referenzkategorie TFG III signifikant war (HR: 2,351; 95 % CI: 1,134 – 4,874; p: 0,022). Eine Interpretation wird in Kapitel 4.3.2.2 zusammen mit inhaltlichen Aspekten gegeben.

Zusammenfassend zeigte sich im Single Imputation Modellansatz ein Referenz-Prognosemodell, welches unter Beachtung der Vergleichsmodelle, angesichts der Auswahl der multivariat signifikanten Prädiktoren und unter formell-statistischer Bewertung Relevanz bezüglich prognostischer Aussagen in der Grundgesamtheit hatte.

Der inhaltlichen Interpretation der Ergebnisse dieser Studie lag damit das multivariate Best-Subset Cox Regressionsmodell im Single Imputation Modellansatz nach Rückwärtsselektion auf Basis der Likelihoodstatistik zugrunde (Anhang 27, Tabelle 17).

## 4.2.3 Optimierung und Erweiterung der statistischen Methodik

### 4.2.3.1 Analysen von multivariaten Interaktionen

Im Falle von multivariaten Analysen können Wechselwirkungen zwischen den analysierten Variablen auftreten. Wechselwirkungen können im Falle von Korrelationen dazu führen, dass der Einfluss einer Variablen auf die Zielgröße vollständig durch den Einfluss einer oder mehrerer anderer Variablen erklärt werden kann. Eine solche Redundanz an Information sollte zum Ausschluss einer Variablen führen (siehe Kapitel 2.6.2.11, Kapitel 4.2.2.7).



Wechselwirkungen zwischen Variablen in einem Prognosemodell können aber auch dazu führen, dass die Kombination zweier oder mehrerer Variablen den Einfluss auf die Zielgröße steigert. Klein und Moeschberger beschreiben solche Interaktionen zwischen zwei oder mehr Hauptfaktoren als Modellierungen der Annahme, dass Wechselwirkungen zwischen den Hauptfaktoren und somit ihrem Einfluss auf die Überlebenszeit bestehen (243). Interaktionen sind dann relevant, sobald anzunehmen ist, dass sich die HRs eines ersten Faktors ändern sobald sie mit einem zweiten Faktor in einem gemeinsamen Modell spezifiziert werden (195). Dabei ist zu beachten, dass die Interaktion stets gegen die interagierenden Variablen zu adjustieren ist. Auch in diesem Falle gilt zunächst eine inhaltliche Prüfung. Ziel der Berücksichtigung von Interaktionen ist es die Prognosegüte eines Modells zu steigern.

Interaktionen wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Die Hinzunahme von Interaktionen darf nur unter Berücksichtigung der EPV-Regel geschehen. Aufgrund der gegebenen Anzahl an Zielereignissen im korrigierten Modellkollektiv wurde entschieden nur die potentiellen Prädiktoren selbst, nicht aber ihre möglichen Interaktionen zu analysieren.

In der Unterstudie “Prognostic Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Diabetes Status for Patients undergoing Direct PCI in Acute Myocardial Infarction.” wurde eine solche Interaktion zwischen dem Status des Diabetes mellitus und TFG post auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011 gezeigt. Patienten mit Diabetes mellitus und einem TFG post 0 oder I zeigten ein hohes Risiko (HR: 2,581, 95 % CI: 1,182 – 5,634; p: 0,017) (Anhang 6, Abstract 5).

In der Unterstudie “STEMI vs. NSTEMI: Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Prognosis for Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.” wurde gezeigt, dass Patienten mit STEMI und einem TFG post 0 oder I ein hohes Risiko haben (HR: 2,480; 95 % CI: 1,265 – 4,861) (Anhang 7, Abstract 6).

#### **4.2.3.2 Analyse der Anpassungsgüte des Cox Regressionsmodells**

Nach abgeschlossener Modellentwicklung gilt es die Anpassungsgüte des Modells zu beurteilen. So genannte „Goodness-of-Fit - Statistiken“ überprüfen wie gut das entstandene Modell zu den Daten passt (203).

Für die logistische Regression wurde ein solches Testverfahren, der Hosmer-Lemeshow-Test (206) von Hosmer und Lemeshow beschrieben. Kuss beschreibt weitere fünf Testverfahren: Osious-Test, McCullagh-Test, Farrington-Test, IM-Test, RSS-Test (244).

Ein solches Testverfahren kam in dieser Studie nicht zum Tragen, da primär, trotz eingehender Literaturrecherche, nicht geklärt werden konnte in wie weit sich die genannten Tests von der logistischen Regression auf die Cox Regressionsanalyse übertragen lassen. Sekundär stand die Software für Goodness-of-fit Tests im Cox Regressionsmodell nicht zur Verfügung. In SPSS 12 ist lediglich für die logistische Regression der Hosmer-Lemeshow-Test implementiert.

#### **4.2.3.3 Analyse der Prognosegüte des Cox Regressionsmodells**

Die Prognosegüte des entwickelten Modells macht Aussage darüber, wie genau anhand der etablierten Prädiktoren auf die Zielvariable geschlossen werden kann. Dazu werden Prognosegütemaße, Cut-Off Wert abhängig oder Cut-Off Wert unabhängig, bestimmt.

Der Bestimmung Cut-Off Wert abhängiger Prognosegütemaße geht eine Reklassifikation des gesamten Datensatzes voraus. Zu diesen Gütemaßen zählen Sensitivität, Spezifität, Youden-Index, positiver und negativer prädiktiver Wert und ein von Altmann und Royston beschriebener Separationsindex (201).

Der Bestimmung Cut-Off Wert unabhängiger Prognosegütemaße geht eine ROC-Analyse im Datensatz voraus, zur Bestimmung der Abhängigkeit der Prognosegüte im Spektrum der Cut-Off Werte von 0 bis 1. Anhand der ROC-Kurve werden dann die Prognosegütemaße bestimmt: Area under the curve (AUC), Konkordanzkoeffizient (C-score), Somer's D, Brier-Score und  $R^2$ .

Auch Verfahren zur Bestimmung der Prognosegüte wurden nicht angewendet, da entsprechende Analyseschritte für die Cox Regressionsanalyse in SPSS 12 nicht implementiert sind. Von einer eigenen Makro-Formatierung wurde abgesehen (203).

#### 4.2.3.4 Modellvalidierung des Cox Regressionsmodells

Die Prognosegüte eines Modells wird häufig zu gut geschätzt da sie in dem selben Datensatz bestimmt wird der der Modellentwicklung zugrunde lag, was laut Efron und Tibshirani als das Phänomen des Optimismus bezeichnet wird (245). Wird eine Prognosegüte als akzeptabel bewertet, sollte sie validiert werden.

Anhand von Verfahren der Modellvalidierung soll überprüft werden in welchem Maße sich die getroffenen, prognostischen Aussagen auf einen neuen Datensatz bzw. auf ein neues Patientenkollektiv übertragen lassen. Altman und Royston beschreiben diese Übertragbarkeit auf eine neue Datensituation als „Transportabilität“ (201). Erst nach erfolgter Validierung sollte darüber diskutiert werden, in wie weit sich die prognostischen Erkenntnisse des Modells in die klinische Praxis einbinden lassen. Man unterscheidet zwei grundlegend unterschiedliche Validierungsverfahren, die interne und die externe Modellvalidierung.

Interne Modellvalidierungsverfahren greifen auf den gleichen Grunddatensatz zurück in dem das Modell entwickelt wurde und beruhen auf dem Prinzip des Resamplings. An dieser Stelle sollen nur die prinzipiellen Verfahren der Modellvalidierung genannt werden. Auch diese Verfahren wurden im Rahmen der Dissertationsarbeit nicht angewendet, da auch hier keine SPSS-Implementierung für die Cox Regressionsanalyse gegeben war. Hintergründe zur Methodik werden nicht explizit dargestellt. In der Literatur beschriebene Verfahren sind Data-Splitting, Kreuzvalidierung, Bootstrap-Validierung und Shrinkage-Validierung.

Die externe Modellvalidierung greift auf einen vom Grunddatensatz unabhängigen, strukturgleichen Datensatz, z.B. aus einer anderen Klinik, zurück. Durch den Vergleich der Prognosegütemaße aus beiden Datensätzen lässt sich die Validität eines Prognosemodells best möglich überprüfen. Da kein weiterer Datensatz zur Verfügung stand wurde auch dieses Verfahren nicht angewandt.

Eine Übersicht über die Modellvalidierung bietet Muche (203).

#### 4.2.4 Fazit der statistischen Methodik

Das in dieser Studie angewandte multivariate Survivalanalysemodell war die Cox Regressionsanalyse, da die Beobachtungszeiträume der einzelnen Fälle unterschiedlich lang waren und so Zensierungen mitberücksichtigt werden konnten. Die Ergebnisse der Analysen machen Aussage darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit das Zielereignis innerhalb eines Zeitintervalls erreicht wird.

Zur Spezifikation des Prognosemodells galt es methodische Modellvoraussetzungen zu beachten.

Zu Beginn der Analysen wurde eine retrospektive Prädiktorzahlplanung nach der EPV Regel vorgenommen. Bei 170 Zielereignissen wurden in der Best-Subset Cox Regressionsanalyse des Single-Imputation Modellansatz sieben Prädiktoren mit insgesamt neunzehn Regressionskoeffizienten modelliert. Der Richtwert der EPV-Regel von 10 wurde mit 8,9 tolerierbar in Richtung eines Overfittings unterschritten.

Die inhaltliche Auswahl potentieller Prädiktoren erfolgte literaturgeleitet, unter Beachtung der EPV-Regel und einer Modelltauglichkeit.

Die Signifikanzanalysen testeten eine signifikant unterschiedliche Ausprägung der potentiellen Prädiktoren im Kollektiv der verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten. Sie dienten der retrospektiven Qualitätskontrolle, nicht der prospektiven Auswahl potentieller Prädiktoren.

Die Analyse univariater Ausreißer zeigte extreme Werte im Spektrum quantitativer, potentieller Prädiktoren, welche nach Prüfung realistischer Werten entsprachen. Eine Korrektur bzw. ein Löschen fand nicht statt. Die Analyse multivariater Ausreißer anhand von DFBETA-Residuen führte zum Ausschluss zweier Fälle mit auffälliger, einflussreicher Wertekombination. Dementsprechend wurde das Modellkollektiv um diese zwei Fälle auf das korrigierte Modellkollektiv reduziert.

Bei Analyse der Proportionalität der Hazards mittels LML-Plots für qualitative, potentielle Prädiktoren und Schoenfeld-Plots für quantitative, potentielle Prädiktoren zeigte sich zeitliche Konstanz der Risikoschätzer im Beobachtungszeitraum. Kein potentieller Prädiktor wurde ausgeschlossen.

Bivariate Interkorrelation wurde anhand von Korrelations- und Assoziationsmaßen, abhängig von den Skalenniveaus der Variablenpaare, mit einem Grenzwert von 0,7 analysiert. Tolerierbar auffällig zeigten sich dabei die Parameter der epikardialen Reperfusion. In der Multikollinearitätsanalyse mittels Varianzinflationsfaktor ( $> 10$ ), bzw. Toleranzwert ( $< 0,10$ ), zeigte sich eine tolerierbare Auffälligkeit bezüglich des TFG post.

Die Analyse der fehlenden Werte zeigte Unvollständigkeit der Werte in siebzehn von 20 potentiellen Prädiktoren. Für zwei Prädiktoren zeigten sich jeweils nur sechs fehlende Werte. Im Complete Case Modellansatz wurden die Fälle mit fehlenden Werten nicht berücksichtigt. Im Single Imputation Modellansatz wurden den Prädiktoren Kategorien erklärter und nicht erklärter fehlender Werte hinzugefügt. Die Ursachen für das Fehlen und die daraus rekonstruierbaren Mechanismen konnten teilweise retrospektiv ermittelt werden. Für vier potentielle Prädiktoren zeigten die Kategorie der fehlenden Werte keine signifikanten Mortalitätsunterschiede zur Referenzkategorie des Prädiktors. Das Fehlen wurde dementsprechend als zufällig vermutet. Für elf potentielle Prädiktoren zeigten die Kategorien der fehlenden Werte ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zur Referenzkategorie. Das Fehlen wurde dementsprechend als nicht zufällig vermutet. Der systematische Einfluss dieser fehlenden Werte auf die Gesamtaussage des Prädiktors musste somit inhaltlich-klinisch diskutiert werden.

Das korrigierte Modellkollektiv beinhaltete nach den Voranalysen 1048 Fälle.

Die Darstellung der Prädiktoren im Single Imputation Modellansatz war zum Erhalt der Fallzahl kategorial, um auch Kategorien mit fehlenden Werten modellieren zu können. Dazu wurden quantitative Prädiktoren kategorisiert, entweder anhand von errechneten optimalen Cut-Off Werten oder anhand von ordinalen

Skalierungen. All diese Verfahren verfälschen kritisch betrachtet den Realitätsgehalt genuin quantitativer Prädiktoren.

Die univariaten Cox Regressionsanalysen erfolgten in beiden Modellansätzen mit den inhaltlich beschriebenen potentiellen Prädiktoren nach den Modellvoraussetzungsanalysen.

Im Complete Case Modellansatz zeigten fünf potentielle Prädiktoren (CK maximal, arterieller Hypertonus, TFG prä, Verbesserung des TFG, cTFC) trotz inhaltlich gegebenen Zusammenhangs, univariat keine prädiktive Signifikanz bezüglich des Zielereignisses und wurden somit von den multivariaten Analysen ausgeschlossen.

Im Single Imputation Modellansatz zeigten vier potentielle Prädiktoren (arterieller Hypertonus, TFG prä, Verbesserung des TFG, cTFC) trotz inhaltlich gegebenen Zusammenhangs, univariat keine prädiktive Signifikanz bezüglich des Zielereignisses und wurden somit von den multivariaten Analysen ausgeschlossen. Die damit ausgeschlossenen Kategorien der nicht erklärt fehlenden Werte „Missings“ zeigten bezüglich des Zielereignisses keine Signifikanz. Dementsprechend wurde durch ihren Ausschluss kein relevanter, inhaltlich nicht erklärbarer Informationsverlust vermutet.

Der Einschluss des TFG post in die multivariaten Analysen war grenzwertig.

Die multivariaten Cox Regressionsanalysen erfolgten in beiden Modellansätzen mit den univariat signifikanten Prädiktoren.

Im Complete Case Modellansatz zeigten drei der fünfzehn eingeschlossenen Prädiktoren im Referenzmodell der Rückwärtsselektion multivariate Signifikanz: Alter bei Infarkt, HF bei Aufnahme, VTs vor oder während Koronarangiographie. Diese drei Prädiktoren wurden im Vergleichsmodell der Vorwärtsselektion und des Einschlussverfahrens bestätigt. Im Einschlussverfahren zeigten zusätzlich TnT bei Aufnahme, Z .n. AMI und Status der koronaren Gefäßerkrankung multivariate Signifikanz. Zur inhaltlichen Interpretation wurde das hoch signifikante Referenzmodell des Complete Case Modellansatzes nicht herangezogen, da aufgrund der erheblichen Fallzahlreduktion nicht mehr von einer Repräsentativität ausgegangen werden konnte, weder für das Grundkollektiv noch für die Grundgesamtheit.

Im Single Imputation Modellansatz zeigten sieben der sechzehn eingeschlossenen Prädiktoren im Referenzmodell der Rückwärtsselektion multivariate Signifikanz: Alter bei Infarkt, BMI, TnT bei Aufnahme, CK maximal, Diabetes mellitus, Kilipp-Klassifikation und LVEF. Diese Prädiktoren bestätigten sich in beiden Vergleichsmodellen, der Vorwärtsselektion und des Einschlussverfahrens. TnT zeigte signifikante nicht erklärte Missings, die zum Erhalt im Modell beigetragen haben konnten. Unter den ausgeschlossenen neun Prädiktoren beinhaltete kein Prädiktor signifikante nicht erklärte Missings, die zum Ausschluss geführt haben konnten.

Der inhaltlichen Interpretation der Ergebnisse dieser Studie lag damit das multivariate Best-Subset Cox Regressionsmodell im Single Imputation Modellansatz nach Rückwärtsselektion auf Basis der Likelihoodstatistik zugrunde.

Prädiktorinteraktionen wurden in diesem Modell nicht analysiert. Analysen der Anpassungsgüte und der Prognosegüte wurden nicht durchgeführt. Eine Modellvalidierung wurde nicht vorgenommen. Die Übertragbarkeit inhaltlich getroffener Aussagen auf die Grundgesamtheit der Patienten mit koronarinvasiv behandeltem AMI blieb und bleibt damit begrenzt. Eine direkte Übertragbarkeit der Erkenntnisse in die klinische Praxis war und ist auf dieser Modellebene demnach noch nicht möglich.

Überblickend ist die Prädiktorselektion im Verlauf des Cox Regressionsmodells grafisch dargestellt (Abb. 90).

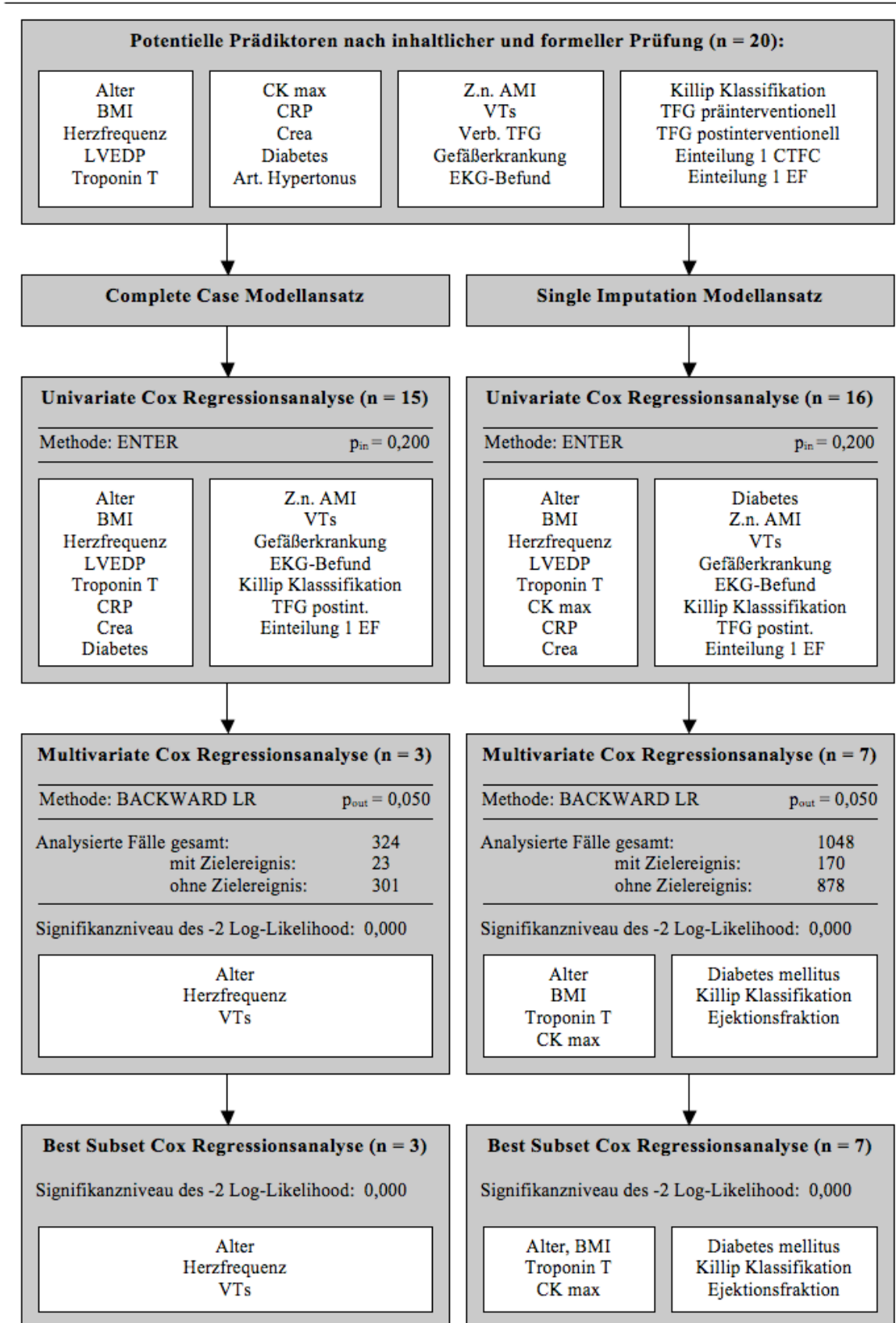


Abb. 90 Prädiktorselektion im Verlauf des Cox Regressionsmodells

### 4.3 Klinische Interpretation und Diskussion der Ergebnisse der uni- und multivariaten Analysen

Wie bereits zuvor dargestellt entstammen die im Folgenden inhaltlich interpretierten Ergebnisse in ihrer uni- und multivariater Betrachtung dem Single Imputation Modellansatz. Dem Referenzmodell der multivariaten Cox Regressionsanalyse lag das Rückwärtsselektionsverfahren zugrunde. Multivariat signifikante Prädiktoren wurden nochmals in einer Best-Subset Cox Regressionsanalyse im Einschlussverfahren analysiert.

#### 4.3.1 Klinische Interpretation und Diskussion der Störfaktoren

##### 4.3.1.1 Das Alter bei Infarkt

Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte ein signifikant höheres, medianes Alter (74,25 Jahre) als das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (65,75 Jahre).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor uni- und multivariate Signifikanz.

Ein Alter über dem Cut-Off Wert ging stets mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher. In der Best-Subset Cox Regressionsanalyse zeigte ein Alter  $> 69,6$  Jahre im Vergleich zu einem Alter  $\leq 69,6$  Jahren ein 2,552-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 155,2 %.

Das Ergebnis verdeutlichte die Bedeutung des Alters als unbedingt zu beachtende Störgröße in einem Modell. Jeder potentielle Prädiktor mit gleich gerichteter Einflussnahme sollte bezüglich des Alters adjustiert werden.

Der Parameter Alter bei Infarkt kann in einem epidemiologischen Prognosemodell als ein Kontrollparameter betrachtet werden. Jeglicher Modellschritt, in welchem ein höheres Alter bei Infarkt nicht positiv mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist, müsste eingehend auf seine methodische Richtigkeit überprüft werden.

##### 4.3.1.2 Der Body Mass Index

Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte einen signifikant niedrigeren, medianen BMI (25,80 kg/m<sup>2</sup>) als das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (BMI 26,98 kg/m<sup>2</sup>).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz uni- und multivariate Signifikanz.

In der Best-Subset Cox Regressionsanalyse ging ein BMI  $> 27,43$  kg/m<sup>2</sup> im Vergleich zu einem BMI  $\leq 27,43$  kg/m<sup>2</sup> mit einem 0,572-fach erniedrigten Mortalitätsrisiko einher. Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion von 42,8 %. Somit war ein erhöhter BMI ein protektiver Faktor in AMI.

Dieses Ergebnis entsprach den Erkenntnissen des CHARM Programms an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von Kenchaiah et al. (51) und Pockock et al. (50). Kenchaiah et al. teilten den BMI ordinal ein. Im Vergleich zur Referenzkategorie von 30,0 – 34,9 kg/m<sup>2</sup> zeigten die Kategorien niedrigeren BMIs  $< 22,5$  kg/m<sup>2</sup> ein 1,69-fach, die Kategorie 22,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup> ein 1,46-fach und die Kategorie 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> ein 1,22-fach erhöhtes, adjustiertes Mortalitätsrisiko.

Schlussfolgernd war der BMI in dieser Studie ein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.3 Die Herzfrequenz bei Aufnahme

Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte eine signifikant höhere, mediane HF bei Aufnahme ( $75,00 \text{ min}^{-1}$ ) als das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten ( $72,00 \text{ min}^{-1}$ ).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Univariat ging eine HF bei Aufnahme  $> 87 \text{ min}^{-1}$  im Vergleich zu einer HF bei Aufnahme  $\leq 87 \text{ min}^{-1}$  mit einem 1,882-fach erhöhtem Mortalitätsrisiko einher (95 % CI: 1,311 – 2,703; p: 0,001). Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 88,2 %.

In der multivariaten Analyse zeigte sich bei einem 95 % CI von 0,889 – 1,937 keine Signifikanz. Die HR von 1,312 zeigte dennoch die Tendenz, dass eine HF bei Aufnahme  $> 87 \text{ min}^{-1}$  im Vergleich zu einer HF bei Aufnahme  $\leq 87 \text{ min}^{-1}$  mit einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden war.

Die multivariate Nicht-Signifikanz war konträr zu den Ergebnissen vergangener und aktueller Studien. Disegni et al. zeigten 1995 im Rahmen der SPRINT Studie an 1044 Patienten nach AMI, dass eine Zunahme der HF bei Aufnahme um  $15 \text{ min}^{-1}$  Minute mit einer Erhöhung der Krankenhausmortalität um 36 %, und einer Erhöhung der 1-Jahres-Mortalität um 45 % einherging ([246](#)).

Honda et al. zeigten 2010, dass eine HF bei Aufnahme  $> 93 \text{ min}^{-1}$  ein unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Krankenhausmortalität war ([18](#)).

Ein bedeutender Punkt bei der Bestimmung der HF bei Aufnahme war deren Abhängigkeit von einer möglichen Prämedikation. Grundlage der erhobenen HFs war der erste in den Akten dokumentierte Wert. Dieser fand sich zumeist im Aufnahmeprotokoll der Notaufnahme. Abhängig vom zeitlichen Abstand der Aufnahme zum Infarktbeginn sowie abhängig von der Art und Weise des Klinikeintritts, war eine Prämedikation möglich, oder auch nicht. Die Gabe von Betablockern durch den Notarzt, beispielsweise, senkte die HF mit hoher Wahrscheinlichkeit bis zum Klinikeintritt und damit bis zum Dokumentationszeitpunkt der HF. Diese verzerrenden Einflüsse wurden in dieser Studie nicht kontrolliert. Es wurde angenommen, dass aufgrund des Anteils prämedizierter Patienten, das Spektrum der dokumentierten HF tendenziell zu niedrigeren Werten hin verschoben war. Diese Tendenz hin zu „zu guten“ Werten konnte eine Erklärung für die Nichtsignifikanz des Prädiktors sein.

Die HF bei Aufnahme war dementsprechend in dieser Studie kein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.4 Der linksventrikuläre enddiastolische Druck

Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte einen signifikant höheren LVEDP ( $22,00 \text{ mmHg}$ ) als das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten ( $20,00 \text{ mmHg}$ ).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Univariat ging ein LVEDP > 21,5 mmHg im Vergleich zu einem LVEDP ≤ 21,5 mmHg mit einem 1,572 fach erhöhtem Mortalitätsrisiko einher (95 % CI: 1,097 – 2,253; p: 0,014). Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 57,2 %.

Multivariat war das Mortalitätsrisiko im Vergleich beider Kategorien tendenziell weiter erhöht, zeigte aber keine Signifikanz mehr nach Adjustierung (HR: 1,210; 95 % CI: 0,824 – 1,778; p: 0,330).

Mit diesem Ergebnis konnten die Erkenntnisse aus dem HORIZON-AMI trial ([63](#)) und aus den TIMI trials ([104](#)) nicht bestätigt werden. Eine direkte Vergleichbarkeit war aufgrund der Unterschiede der Studiendesigns jedoch nicht gegeben.

Mielniczuk et al. berichteten im Rahmen der SAVE Studie an 744 Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI (LVEF < 40 %) ebenfalls nur eine univariate Signifikanz des LVEDPs, allerdings bei deutlich höher gewähltem Cut-Off Wert. Ein LVEDP > 30 mmHg im Vergleich zu einem LVEDP ≤ 30 mmHg zeigte univariat ein 1,40 fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (95 % CI: 1,00 – 1,97). Nach Adjustierung konnte kein signifikant erhöhtes Risiko mehr gezeigt werden (HR: 1,12; 95 % CI: 0,77 – 1,65) ([247](#)).

Eine mögliche Ursache dafür, dass sich der Einfluss des LVEDPs auf die Mortalität in dieser Studie nach Adjustierung relativierte, war der mögliche Einfluss der univariaten Prädiktoren Killip-Klassifikation und LVEDP, die ebenfalls direkt oder indirekt den linksventrikulären Status widerspiegeln.

Die Bedeutung des LVEDPs als Prädiktor der Langzeitmortalität nach AMI blieb somit kontrovers. Seine klinisch prognostische Relevanz zeigt sich auch aufgrund der unkomplizierten periinterventionellen Bestimmbarkeit dennoch gegeben und wäre im Rahmen einer präziseren Studie zu reevaluieren.

#### 4.3.1.5 Der plasmatische Troponin T Wert bei Aufnahme

Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte einen signifikant höheren, medianen plasmatischen TnT Wert (0,57 µg/l) als das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (0,20 µg/l).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz uni- und multivariate Signifikanz.

In der Best-Subset Cox Regressionsanalyse ging ein TnT Wert bei Aufnahme > 0,54 µg/l im Vergleich zu einem TnT Wert bei Aufnahme ≤ 0,54 µg/l mit einem 1,990 fach erhöhten Mortalitätsrisiko im einher. Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 99,0 %.

Dieses Ergebnis bestätigte sich in den Erkenntnissen aus den TIMI und GRACE Risk-Score Studien ([1](#), [12](#)). Bereits in einer Studie der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig Holstein aus dem Jahr 2002 konnte von Kurowski et al. gezeigt werden, dass erhöhte TnT Werte bei Aufnahme unabhängiger Prädiktor einer erhöhten Mortalität waren (OR: 3,1; 95 % CI: 1,07 – 9,01; p: 0,038) ([248](#)). Einschränkung bei der Bewertung dieses Prädiktors war zu bemerken, dass auch die Kategorie der fehlenden Werte im Vergleich zur Referenzkategorie ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko im Endmodell zeigte. Da über die TnT Werte bei Aufnahme dieses Risikokollektivs keine Aussage gemacht werden konnte, musste vor allem der bestimmte Cut-Off Wert von 0,54 µg/l kritisch bewertet werden.

Der plasmatische TnT Wert bei Aufnahme war dementsprechend in dieser Studie ein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.



#### 4.3.1.6 Der maximale plasmatische Wert der Kreatinkinase

Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte einen signifikant niedrigeren medianen, maximalen CK-Wert (346,00 U/l) als das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (722,00 U/l).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz uni- und multivariate Signifikanz.

In der Best-Subset Cox Regressionsanalyse ging ein maximaler CK-Wert  $> 360,5$  U/l im Vergleich zu einem maximalen CK-Wert  $\leq 360,5$  U/l mit einem 0,598 fach erniedrigten Mortalitätsrisiko einher. Dies entsprach einer relativen Risikoreduktion um 40,2 %.

Dieses Ergebnis erschien zunächst konträr zur gängigen Sicht bezüglich der Assoziation der Enzymkinetik im AMI und der Prognose. Hohe Blutwerte der CK korrelieren positiv mit der myokardialen Nekrosegröße und dementsprechend mit einer schlechten Prognose (27).

Ein Erklärungsansatz für das beobachtete Phänomen in dieser Studie bot die genauere Betrachtung des zeitlichen Verlaufs des Anstiegs der CK.

Bartelsen et al. beschrieben einen zeitlichen Zusammenhang zwischen dem Erfolg der Reperfusion und dem Anstieg der CK. Bei erfolgreicher intracoronarer Thrombolyse wurde ein Anstieg der CK bereits nach 10,5 h ( $\pm 3,7$  h) beobachtet. Bei nicht erfolgreicher Thrombolyse zeigte sich der Anstieg erst nach 19,3 h ( $\pm 5,9$  h) (249).

Verdeutlicht wurde dies in der Studie von Zabel et al. die den zeitlichen Verlauf der CK nach Fibrinolyse abhängig vom Reperfusionserfolg, gemessen als postprozeduraler TFG, in einem Diagramm darstellten. Im Kollektiv der erfolgreichen Reperfusion mit TIMI III Fluss, zeigte sich ein früherer und höherer Peak der CK als im Kollektiv der nicht erfolgreichen Reperfusion mit TIMI 0 Fluss (250).

Katayama et al. beschrieben an 240 Patienten nach PCI im AMI zwei Kollektive abhängig vom Zeitpunkt des Anstiegsgipfels der CK. Die „early peak-CK group“ zeigte eine „peak-CK time“  $\leq 16$  h nach Symptombeginn, die „late peak-CK group“ zeigte eine „peak-CK time“  $> 16$  h nach Symptombeginn. In einer multivariaten Analyse zeigte sich nur die „late peak-CK group“ als unabhängiger Prädiktor der kardialen Mortalität (OR: 7,91; 95 % CI: 1,40 – 44,11;  $p < 0,05$ ). Zudem bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer frühen ST-Strecken Resolution und einer erhaltenen LVEF – beides Ausdruck von myokardialer Rettung - und einem frühen Anstieg der CK (251).

Silber et al. zeigten einen signifikanten Überlebensvorteil im Falle des gleichzeitigen Auftretens von früher CK Erhöhung und einer frühen ST-Strecken-Resolution als Marker einer erfolgreichen Reperfusion (252).

Der frühe Anstieg der Blutwerte von Biomarkern der Myokardnekrose nach Reperfusion wird mit einem „washout“ Effekt beschrieben. Mohanal et al. zeigten dies am Beispiel der Laktatdehydrogenase an Rattenherzen welche kontrolliert Ischämie und Reperfusion ausgesetzt wurden. Eine induzierte Reperfusion nach Ischämie bewirkte einen deutlicheren Anstieg der Laktatdehydrogenase als keine Reperfusion. Die sich während der Ischämiezeit im nekrotisierenden Myokard interstitiell anreichernden Enzyme gelangen im Zeitfenster direkt nach der Intervention durch die reetablierten Perfusion verstärkt in die Blutbahn. Zudem zeigte sich mit Beginn der Reperfusion eine initiale Erholung des linksventrikulären Druckanstiegs (253).

Da das zeitliche Profil bei der Dokumentation der Parameterwerte in dieser Studie nicht mitberücksichtigt wurde, lässt sich retrospektiv keine Aussage darüber machen ob der beobachtete Gipfel der CK diesem

prognostisch günstigen früheren Anstieg entsprach. Um den Zusammenhang zwischen den plasmatischen Enzymspiegeln, der Reperusionsmaßnahme und dem Mortalitätsverlauf zu klären scheint eine konkrete prospektive Studie zielführend.

Der maximale, plasmatische Wert der CK ist dementsprechend in dieser Studie ein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.7 Der Wert des plasmatischen C reaktiven Proteins bei Aufnahme

Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte einen signifikant höheren, medianen plasmatischen CRP-Wert bei Aufnahme (12,00 mg/l) als das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (5,10 mg/l).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Univariat ging ein CRP-Wert  $> 8,9$  mg/l im Vergleich zu einem CRP-Wert  $\leq 8,9$  mg/l mit einem 2,564 fach erhöhtem Mortalitätsrisiko einher (95 % CI: 1,778 – 3,695; p: 0,000). Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 156,4 %.

Multivariat war das Mortalitätsrisiko im Vergleich beider Kategorien tendenziell weiter erhöht, zeigte aber keine Signifikanz mehr nach Adjustierung (HR: 1,425; 95 % CI: 0,954 – 2,129; p: 0,084).

Mit diesem Ergebnis konnten die Erkenntnisse von Ortolani et al. (71) nicht bestätigt werden. Eine direkte Vergleichbarkeit war aufgrund der Unterschiede der Studiendesigns jedoch nicht gegeben.

Bogaty et al. zeigten in einer multizentrischen, prospektiven Studie an 1210 Patienten mit akutem Koronarsyndrom ebenfalls nur einen univariat signifikanten Einfluss des CRP-Wertes bei Aufnahme auf das 1 Jahres Outcome. Der metrisch modellierte CRP-Wert (mg/l) zeigte eine univariat signifikante odds ratio von 1,20 (95 % CI: 1,06 – 1,36). Nach Adjustierung bestand kein signifikanter Einfluss mehr (OR: 1,1; 95 % CI: 0,9 – 1,14, p: 0,4). (229). Auch die CRP-Werte gemessen bei Entlassung und nach einem Monat nach Entlassung zeigten keine prognostische Relevanz. Diese speziell zur Evaluation der CRP-Wert Bestimmung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom durchgeführte Analyse widerlegte deren klinisch-prognostische Relevanz und bestätigte die Erkenntnisse der hier durchgeführten Studie. Eine mögliche Erklärung dafür war, dass der CRP-Wert bei den häufig multimorbiden Patienten nicht spezifisch genug war für die rein kardiale Morbidität und dementsprechend auch nicht für die kardiale Mortalität. Eine Kontrolle anderer Ursachen für eine mögliche CRP-Erhöhung der Patienten fand in dieser Studie nicht statt.

#### 4.3.1.8 Der plasmatische Kreatininwert bei Aufnahme

Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte einen signifikant höheren medianen, plasmatischen Crea-Wert bei Aufnahme (92,00  $\mu$ mol/l) als das Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (80,00  $\mu$ mol/l).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Univariat ging ein Crea-Wert  $> 84,5$   $\mu$ mol/l im Vergleich zu einem Crea-Wert  $\leq 84,5$   $\mu$ mol/l mit einem 2,326 fach erhöhtem Mortalitätsrisiko einher (95 % CI: 1,627 – 3,325; p: 0,000). Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 132,6 %.

Multivariat war das Mortalitätsrisiko im Vergleich beider Kategorien tendenziell weiter erhöht, zeigte aber keine Signifikanz mehr nach Adjustierung (HR: 1,370; 95 % CI: 0,928 – 2,025; p: 0,114).

Eine mögliche Erklärung dieser Ergebnisse gab die Arbeit von Shlipak et al. In einer nationalen Studie mit 130 099 Patienten nach AMI wurde zunächst gezeigt, dass leichtgradige (HR: 1,68; 95 % CI: 1,63 – 1,73) und mittelgradige (HR: 2,35; 95 % CI: 2,26 – 2,45) Crea-Erhöhen im Vergleich zu normalen Crea-Werten nach Adjustierung mit einer erhöhten Mortalität einhergingen. Dieser Unterschied zeigte sich jedoch nur in einem Betrachtungszeitraum von sechs Monaten nach Infarkt. Danach zeigte sich in den Wertegruppen ein vergleichbares Mortalitätsrisiko (78). Somit war der plasmatische Crea-Wert bei Aufnahme ein Prädiktor der Kurzzeitmortalität, nicht aber der auch im Rahmen dieser Studie erfassten Langzeitmortalität nach AMI. Der plasmatische Crea-Wert bei Aufnahme war dementsprechend in dieser Studie kein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.9 Der Status des Diabetes mellitus

Im Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus (38,6 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (21,5 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz uni- und multivariate Signifikanz.

In der Best-Subset Cox Regressionsanalyse zeigten Patienten mit Diabetes mellitus ein 1,928-fach (95 % CI: 1,384 – 2,686; p: 0,000) erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes mellitus. Dies entspricht einer relativen Risikosteigerung von 92,8 %.

Das Ergebnis geht einher mit den Erkenntnissen von Methew et al.. Sie zeigten im Rahmen des PRESTO Trials an 11482 Patienten nach PCI, dass Diabetiker ein 1,87-fach (95 % CI: 1,31 – 2,68; p < 0,01) erhöhtes 9 Monats Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Nicht – Diabetikern hatten (33).

Auch Aguilar et al. zeigten ein vergleichbares Ergebnis an 14703 Patienten des VALIANT Trials. Sowohl Diabetiker mit vorbekanntem Diabetes mellitus (HR: 1,43; 95 % CI: 1,29 – 1,59) als auch mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus (HR: 1,50; 95 % CI: 1,21 – 1,85) zeigten ein signifikant erhöhtes 1 Jahres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (34).

In der Substudie “Prognostic Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Diabetes Status for Patients undergoing Direct PCI in Acute Myocardial Infarction” (Anhang 6, Abstract 5) konnte weiterführend gezeigt werden, dass vor allem Diabetiker mit einem TFG post O/I ein besonders hohes Mortalitätsrisiko zeigten (HR: 2.581; 95 % CI: 1.182 – 5.634; p: 0.017).

Der Diabetes mellitus Status war dementsprechend in dieser Studie ein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.10 Der Status des arteriellen Hypertonus

Bezüglich des Status des arteriellen Hypertonus unterschieden sich das Kollektiv der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten nicht signifikant. Tendenziell zeigte sich im Kollektiv der verstorbenen Patienten ein höherer Anteil an Patienten mit arteriellem Hypertonus (83,7 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (80,8 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariat keine Signifikanz, sodass er von weiteren multivariaten Analysen ausgeschlossen wurde.

Univariat war das Mortalitätsrisiko für Patienten mit arteriellem Hypertonus im Vergleich zu Patienten ohne arteriellen Hypertonus tendenziell erhöht, zeigte aber keine Signifikanz (HR: 1,193; 95 % CI: 0,790 – 1,803, p: 0,400).

Eine Relevanz der Interpretation der signifikanten Missing Kategorie war aufgrund der geringen Fallzahl von 6 nicht gegeben.

Ähnliches zeigten Gustafsson et al. an einem Kollektiv von 5491 Patienten im Rahmen der DIAMOND Studie. 60 % der Patienten hatte eine Herzinsuffizienz, 57 % der Patienten hatten eine ischämische KHK. Hypertensive Patienten zeigten gegenüber normotensiven kein signifikant erhöhtes Langzeitmortalitätsrisiko (HR: 0,99; 95 % CI: 0,92 – 1,07) (254).

Im Rahmen der Trace Studie wurde an 6676 Patienten nach AMI gezeigt, dass ein vorbekannter arterieller Hypertonus nur ein mäßiger Prädiktor der Langzeitmortalität nach AMI war. Hypertoniker zeigten ein 1,14 fach (95 % CI: 1,04 – 1,24) erhöhtes, adjustiertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Normotonikern (255).

Entscheidend für die Beurteilung der Prognose nach AMI bei vorbekanntem arteriellen Hypertonus, schien die postinterventionelle Einstellung des Blutdrucks zu sein. Daugherty et al. zeigten zuletzt an 205750 Patienten mit bestehendem Hypertonus, dass ein anhaltender, therapieresistenter arterieller Hypertonus im Vergleich zu einem einstellbaren Hypertonus mit einem 1,47 fach (95 % CI: 1,33 – 1,62) erhöhten Langzeitrisko hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse einherging (256).

Über den postinterventionellen Langzeitverlauf des arteriellen Hypertonus lagen in dieser Studie keine Daten vor. Der Status des arteriellen Hypertonus war dementsprechend in dieser Studie kein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.11 Der Zustand nach akutem Myokardinfarkt

Im Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Z.n. AMI (30,2 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (15,6 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Univariat zeigten Patienten mit Z.n. AMI im Vergleich zu Patienten ohne Z.n. AMI ein 2,199 fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (95 % CI: 1,572 – 3,075; p: 0,000). Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 119,9 %.

Multivariat war das Mortalitätsrisiko im Vergleich beider Kategorien tendenziell weiter erhöht, zeigte aber keine Signifikanz mehr nach Adjustierung (HR: 1,351; 95 % CI: 0,940 – 1,942; p: 0,104).

Granger et al. zeigten an 11389 Patienten aus dem GRACE Register ebenfalls, dass der Z.n. AMI kein Prädiktor der Mortalität nach akutem Koronarsyndrom war. Patienten mit Z.n. AMI hatten ein 0,9 fach (95 % CI: 0,72 – 1,07; p: 0,19) erniedrigtes Risiko im Vergleich zu Patienten ohne MI (257). Dieser tendenziell protektive Effekt konnte dadurch begründet sein, dass Patienten die bereits einen AMI überlebt haben, im Falle eines erneuten MIs, bereits medikamentös vorbehandelt waren, vor allem schneller auf die Symptome reagierten und dementsprechend die Zeit bis zur Intervention verkürzt sein konnte.

Der Z.n. AMI war dementsprechend in dieser Studie kein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.12 Ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie

Im Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit VTs vor oder während der Koronarangiographie (3,0 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (1,0 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Univariat zeigten Patienten mit VTs vor oder während der Koronarangiographie im Vergleich zu Patienten ohne VTs vor oder während der Koronarangiographie ein 3,070-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (95 % CI: 1,260 – 7,478; p: 0,014). Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 207,0 %.

Multivariat war das Mortalitätsrisiko im Vergleich beider Kategorien tendenziell weiter erhöht, zeigte aber keine Signifikanz mehr nach Adjustierung (HR: 1,537; 95 % CI: 0,578 – 4,083; p: 0,389).

Im Rahmen der DANAMI-2 Studie zeigten Höfsten et al. an 1017 Patienten mit STEMI in einem Langzeit Follow-Up, dass frühe, nicht anhaltende VTs nur univariater Prädiktor einer erhöhten Mortalität waren für die Patienten, die eine Fibrinolysetherapie erhielten. Bei Patienten die eine Koronarintervention erhielten, zeigte der Prädiktor weder uni- noch multivariate Signifikanz (258).

Rajendra et al. zeigten an 3065 Patienten nach PCI aus dem PAMI Studienregister (138), dass sich Patienten mit VTs oder Kammerflimmern nicht von Patienten ohne VTs oder Kammerflimmern hinsichtlich der Krankenhaus- oder 1-Jahres-Mortalität unterschieden (259).

Limitationen der klinischen Interpretierbarkeit der Ergebnisse dieser Studie und der genannten Vergleichsstudien waren zum einen klinischer, zum anderen statistischer Art.

Klinisch limitierend war bei Studien zu VTs im Rahmen einer Koronarangiographie die Vergleichbarkeit. Entscheidend zur Beurteilung des Parameters ist der genaue Zeitraum der Bestimmung. Bedeutend dabei ist der Beginn der Aufzeichnung relativ zum Interventionszeitpunkt. Dementsprechend müssen Arrhythmien unterschieden werden die vor, während und nach der Reperfusion auftreten. Während und nach der Reperfusion werden zudem frühe und späte Reperfusionsarrhythmien unterschieden.

In dieser Studie wurden direkt präinterventionelle Arrhythmien und periinterventionelle, frühe Reperfusionsarrhythmien erfasst. Späte Reperfusionsarrhythmien wurden weiterhin per postinterventionellem Monitoring und per Langzeit-EKG-Aufzeichnung erfasst. Diese Arrhythmien waren aber nicht im Spektrum des Prädiktors vertreten.

Statistisch limitierend für die Analysen von Arrhythmien ist häufig der große fallzahlenmäßige Unterschied zwischen Patienten mit und ohne VTs, was einen Instabilitätsfaktor bei der Interpretation der Risikoschätzer darstellt. Auch Höfsten et al. schränkten die Interpretationen ihre Ergebnisse dementsprechend ein (258).

Das Auftreten von VTs vor oder während Koronarangiographie war in dieser Studie kein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.13 Der Status der koronaren Gefäßerkrankung

Im Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung (81,8 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (70,3 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Univariat zeigten Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung im Vergleich zu Patienten ohne koronare Mehrgefäßerkrankung ein 1,855-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (95 % CI: 1,256 – 2,738;  $p$ : 0,002). Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 85,5%.

Multivariat war das Mortalitätsrisiko im Vergleich beider Kategorien tendenziell weiter erhöht, zeigte aber keine Signifikanz mehr nach Adjustierung (HR: 1,135; 95 % CI: 0,738 – 1,745;  $p$ : 0,564).

Obwohl beide Prädiktoren bei den Voranalysen nicht korrelierten war es möglich, dass der Einfluss des Status der koronaren Gefäßerkrankung auf die Mortalität durch den multivariat signifikanten Status des Diabetes mellitus erklärt wurde und somit durch die Adjustierung relativiert wurde. In der Substudie “Risk Stratification for Patients with Diabetes Mellitus after Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction.” konnte gezeigt werden, dass sich im Kollektiv der Diabetiker signifikant mehr Patienten mit koronarer Mehrgefäßerkrankung befanden als im Kollektiv der Nicht-Diabetiker (83,4 % vs. 67,3 %;  $p$  < 0,001) (Anhang 3, Abstract 2). Eine ähnliche Verhältnismäßigkeit zeigten auch die Arbeiten von Prasad et al. (32) und Varela-Roman et al. (260).

Der Status der koronaren Gefäßerkrankung war dementsprechend in dieser Studie kein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.14 Der EKG-Befund bei Aufnahme: STEMI oder NSTEMI

Im Gesamtkollektiv zeigte sich eine Verteilung von 54,9 % Patienten mit STEMI bei Aufnahme und 45,1 % Patienten mit NSTEMI bei Aufnahme. Das Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte einen grenzwertig niedrigeren Anteil an Patienten mit STEMI bei Aufnahme (47,7 %) als Patienten mit NSTEMI (52,3 %) ( $p$ : 0,050).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Univariat zeigten Patienten mit NSTEMI im Vergleich zu Patienten mit STEMI ein 1,398-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (95 % CI: 1,020 – 1,919;  $p$ : 0,037). Dies entsprach einer relativen Risikosteigerung von 39,8%. Multivariat änderte sich dieses Risikoverhältnis, war jedoch nicht mehr signifikant. Patienten mit NSTEMI zeigten im Vergleich zu Patienten mit STEMI nach Adjustierung nun ein tendenziell erniedrigtes Risiko (HR: 0,852; 95 % CI: 0,595 – 1,220;  $p$ : 0,382).

Rasoul et al. zeigten ähnliches an einem Kollektiv von 824 Patienten mit MI (29 % NSTEMI, 71 % STEMI) in einer 3-Jahres Kaplan-Meier-Analyse ein univariat signifikant erhöhtes Risiko von NSTEMI-Patienten gegenüber STEMI-Patienten ( $p$  = 0,006). In der multivariaten Analyse zeigte sich nach Adjustierung kein signifikanter Unterschied mehr (HR: 1,11; 95 % CI: 0,64 – 1,93;  $p$ : 0,71) (99).

Montalescot et al. zeigten an 2090 Patienten mit MI (29,2 % NSTEMI, STEMI 70,6 %) aus dem OPERA-Register in einer 1-Jahres Kaplan-Meier-Analyse univariat keinen signifikanten Unterschied bezüglich der kumulativen Überlebenswahrscheinlichkeit von NSTEMI- und STEMI-Patienten. Eine multivariate Analyse mit dem Prädiktor wurde bei univariater Nicht-Signifikanz nicht durchgeführt (37).

Die hier und in der Einleitung dargestellten Ergebnisse zeigten deutliche Unterschiede hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagen. Aufgrund dieser Erkenntnisse und dem Wissen um die pathophysiologischen Unterschiede, werden Therapieempfehlungen für beide Infarkttypen, wie z.B. der Vorteil einer frühzeitigen invasiven Therapie für NSTEMI-Patienten aktuell diskutiert (96, 101, 261, 262).



Angesichts der pathophysiologischen Unterschiede erschienen die Ergebnisse von Chan et al. plausibel. STEMIs hatten eine tendenziell höhere Frühmortalität und NSTEMIs tendenziell eine höhere Spätmortalität (98). Dies könnte Erklärung sein für eine Relativierung hinsichtlich der Gesamtmortalität.

Der EKG-Befund bei Aufnahme war dementsprechend in dieser Studie kein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.1.15 Die Killip Klassifikation

Im Kollektiv der verstorbenen Patienten zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit Killip-Klasse II – IV (58,8 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (33,9 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz uni- und multivariate Signifikanz.

In der Best-Subset Cox Regressionsanalyse zeigten Patienten mit Killip Klasse II ein 1,561-fach (95 % CI: 1,042 – 2,239; p: 0,031), mit Killip Klasse III ein 1,967-fach (95 % CI: 1,247 – 3,103; p: 0,004) und mit Killip Klasse IV ein 1,819-fach (95 % CI: 1,137 – 2,910; p: 0,013) erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit Killip Klasse I. Dies entspricht relativen Risikosteigerungen von 56,1 %, 96,7 % und 81,9 %.

Vergleichbare Ergebnisse, mit der Killip Klassifikation als multivariat signifikanter Prädiktor nach AMI zeigte die Studie der MeRGE AMI Collaborators. Patienten mit Killip Klasse II (HR: 1,88; 95 % CI: 1,43 – 2,48; p: < 0,0001) und mit Killip Klasse III / IV (HR: 5,14; 95 % CI: 3,82 – 6,92; p: < 0,0001) zeigten eine signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zu Patienten mit Killip Klasse I (263).

Die Killip Klassifikation war dementsprechend in dieser Studie ein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI. Dieses Ergebnis wurde, abgesehen von seiner klinischen Bedeutung, als Qualitätsmerkmal des Prognosemodells gewertet, zumal dieser Prädiktor vollständig bestimmt werden konnte. Grobe Abweichungen von der obigen Risikoklassifizierung hätten aufgrund der Etabliertheit dieses Prädiktors grundlegende Fragen hinsichtlich der inhaltlichen und methodischen Richtigkeit des Modells aufgeworfen.

### 4.3.2 Klinische Interpretation und Diskussion der Zielfaktoren

#### 4.3.2.1 Der präinterventionelle TIMI flow grade

Bezüglich des TFG prä unterschieden sich das Kollektiv der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten nicht signifikant. Tendenziell zeigte sich im Kollektiv der verstorbenen Patienten ein höherer Anteil an Patienten mit TFG prä 0 und I (61,4 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (53,11 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariat keine Signifikanz, sodass er von weiteren multivariaten Analysen ausgeschlossen wurde.

Univariat zeigte sich tendenziell ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit TFG prä 0, I und II gegenüber Patienten mit TFG prä III, die Werte waren jedoch nicht signifikant (HR: 1,343; 95 % CI: 0,830 – 2,174; p: 0,230; HR: 1,443; 95 % CI: 0,743 – 2,801; p: 0,278; HR: 1,046; 95 % CI: 0,614 – 1,783; p: 0,867).

Die Kategorie der erklärten fehlenden Werte „Alternative Therapie“ mit 61 Fällen (45 x bypasschirurgische Therapie, 16 x konservative Therapie) zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie TFG prä III ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR: 2,439; 95 % CI: 1,287 – 4,624; p: 0,006).

Die Annahme eines NMAR-Mechanismus mit tendenziell hohem Risiko bei begonnener, aber aufgrund des disseminierten Befundes nicht vollzogener Koronarintervention, zeigte sich demnach bestätigt.

Ndrepepa et al. konnten 2008 an 10455 Patienten mit koronarinvasiv behandeltem, akutem Koronarsyndrom zwar bestätigen, dass ein höherer TFG prä einen univariaten Prädiktor einer erniedrigten 30 Tages und 1 Jahres Mortalität darstellte. Die Unabhängigkeit konnte in einer multivariaten Analyse jedoch nicht bestätigt werden. Ein Anstieg des Flussgrades um eine Stufe zeigte weder nach 30 Tagen noch nach 1 Jahr einen Überlebensvorteil (HR: 0,88; 95 % CI: 0,74 – 1,05; p: 0,15; HR: 1,08; 95 % CI: 0,96 – 1,22; p: 0,20) ([148](#)).

De Luca et al. berichteten 2004 anhand von 1791 Patienten mit koronarinvasiv behandeltem STEMI, dass ein TFG prä 0/I univariat eine signifikant erhöhte 1 Jahres Mortalität zeigte, im Vergleich zu einem TFG prä III (OR: 1,38; 95 % CI: 1,02 – 1,94; p < 0,05). Die folgende multivariate Analyse zeigte hingegen keine weitere Signifikanz. In einem Hochrisikokollektiv von 560 Patienten, definiert als TIMI Risk Score für STEMI  $\geq 4$ , zeigte sich ein 3,19 fach erhöhtes Mortalitätsrisiko für den Vergleich von TFG prä 0 – II gegenüber III (95 % CI: 1,01 – 10,17; p < 0,05) ([150](#)). Kritikpunkt von methodischer Seite an dieser Studie war die geringe Fallzahl von 560 in der multivariaten Analyse. Die durchschnittliche Eventrate im Gesamtkollektiv betrug  $1761 / 103 = 0,057$  events / Patient. Bezogen auf das Risikokollektiv ergab sich eine Eventzahl von  $0,06 * 560 = 32$ , angepasst an den Hochrisikocharakter wurde eine Eventzahl von 50 – 60 vermutet. Gemessen an der EPV 10 Regel (siehe Kapitel 2.6.2.5) schien das Verhältnis von 10 Events auf einen Risikoschätzer nicht gegeben. Diese Vermutung spiegelte sich im hohen Wert des Risikoschätzers von 3,19 und dem großen CI von 1,01 – 10,17 wieder. Die Werte schienen somit von statistischer Seite her fraglich stabil. Inhaltliche Kritik begründete sich in der dichotomen Kategorisierung des TFG prä. Interessant wäre ein Vergleich von mindestens drei Kategorien des TFG gewesen (0/I, II, III), um auch Flussgruppe II gegenüber III zu beurteilen. Zusammenfassend blieb damit festzustellen, dass der in obiger Studie dargestellte multivariat signifikante Überlebensvorteil des TFG prä im Hochrisikokollektiv mit Verhalt zu beurteilen war und gegebenenfalls in einer weiteren Studie überprüft werden sollte.

Die kontroversen Ergebnisse dieser Studie und der Literaturstellen hier und in der Einleitung zeigten keine Eindeutigkeit bezüglich der prognostischen Relevanz des TFG prä. Abhängig von hauptsächlich Faktoren des Studiendesigns zeigten sich sowohl signifikante als auch nicht-signifikante Zusammenhänge bezüglich der Mortalität. Dies legte nahe, dass die prognostische Potenz des Prädiktors, vor allem in Gegenwart gewichtiger Confounder, in multivariaten Mortalitätsanalysen nach AMI eher gering war. Klinisch bestand jedoch häufig über eine Tatsache Konsens, welche bei der Evaluation des TFG prä mitbetrachtet wurde. Ein früher, guter Blutfluss im Infarktgefäß, stand indirekt in Zusammenhang mit einer kürzeren Ischämiezeit ([118](#), [123](#), [148](#)), und verbesserte damit die myokardiale Erholung. Zudem konnte gezeigt werden, dass ein präinterventionell guter Fluss signifikant häufig mit einem postinterventionell gutem Fluss einherging ([112](#)).

Der TFG prä war zusammenfassend in dieser Studie weder ein univariat noch ein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.2.2 Der postinterventionelle TIMI flow grade

Bezüglich des TFG post unterschieden sich das Kollektiv der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten nicht signifikant. Tendenziell zeigte sich im Kollektiv der verstorbenen Patienten ein niedrigerer Anteil an Patienten mit TFG post III (64,1 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (70,7 %).



Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariate, nicht aber multivariate Signifikanz.

Die formell-statistische Gesamtsignifikanz ( $p \leq 0,001$ ) des Prädiktors in der univariaten Analyse musste bereits auf dieser Modellebene von inhaltlicher Seite aus kritisch betrachtet werden. Nur zwei Unterkategorien zeigten gegenüber der Referenzkategorie TFG post III ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko, TFG post 0 (HR: 2,437; 95 % CI: 1,226 – 4,842;  $p$ : 0,011) und die Kategorie der erklärten fehlenden Werte „Alternative Therapie“ (HR: 2,923; 95 % CI: 1,980 – 4,314;  $p$ : 0,000). TFG post I und II zeigten zwar ein tendenziell höheres Mortalitätsrisiko unterschieden sich jedoch nicht signifikant von TFG III (HR: 1,486; 95 % CI: 0,720 – 3,067;  $p$ : 0,284), (HR: 1,099; 95 % CI 0,729 – 1,657;  $p$ : 0,653).

Inhaltlich lagen der Kategorie der „Alternativen Therapie“ 108 Fälle zugrunde, in welchen die Koronarangiographie begonnen wurde, aber aufgrund des disseminierten Koronarbefundes kein Interventionsversuch unternommen sondern die Indikation zu einer alternativen Therapie gestellt wurde. In 45 Fällen wurde die Indikation zur bypasschirurgischen Therapie, in 63 Fällen die Indikation zu einer konservativen Therapie gestellt. Dies erklärte plausibel das signifikant erhöhte Mortalitätsrisiko dieser Patienten gegenüber Patienten mit erfolgreicher Reperfusion TFG post III.

Fraglich war an dieser Stelle die Effektstärke der Kategorie „Alternative Therapie“ erstens hinsichtlich ihres Beitrags zur Gesamtsignifikanz des Prädiktors, zweitens hinsichtlich ihres eventuell reduzierenden Einflusses auf die Signifikanzwerte der Kategorien TFG post I und II. Dazu wurde vergleichend die univariate Analyse des TFG post im Complete Case Modellansatz betrachtet, in welchem die Kategorie „Alternative Therapie“ nicht vorkam. Auch hier zeigte sich bei gegebener Gesamtsignifikanz des Prädiktors  $p$ : 0,066 (der Grenzwert zum Einschluss betrug auf univariater Ebene 0,200) nur ein signifikanter Mortalitätsunterschied der Kategorie TFG post 0, nicht aber der Kategorien TFG post I und II gegenüber der Referenzkategorie TFG post III. Die Effektstärke der Kategorie der „Alternativen Therapie“ sowohl auf die Gesamtsignifikanz des Prädiktors, als auch auf eine mögliche Reduktion der Signifikanzwerte der Kategorien TFG post I und II war nach dieser vergleichenden Betrachtung mutmaßlich nicht gegeben.

Die inhaltliche Aussage, dass Patienten mit gescheiterter Reperfusion (TFG 0) ein 2,44 fach signifikant höheres Langzeitmortalitätsrisiko hatten als Patienten mit normalem koronaren Blutfluss nach Reperfusion (TFG III) war Hauptargument für den Einschluss des Prädiktors in die multivariate Cox Regressionsanalyse.

In der multivariaten Analyse, nach Rückwärtsselektion, zeigten sich weder eine Gesamtsignifikanz des Prädiktors ( $p = 0,137$ ) noch zeigte die Kategorie TFG post 0 einen signifikanten Mortalitätsunterschied im Vergleich zur Referenzkategorie TFG post III (HR: 2,027; 95 % CI: 0,994 – 4,130;  $p$ : 0,052). Weiterhin ein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko zeigte die Kategorie der „Alternativen Therapie“ gegenüber der Referenzkategorie TFG post III (HR: 1,686; 95 % CI: 1,093 – 2,600;  $p$ : 0,018).

Auch die multivariaten Vergleichsmodelle nach Vorwärtsselektion und nach Einschluss aller Prädiktoren zeigten keine Gesamtsignifikanz des Prädiktors TFG post.

Resümierend ließ sich somit unter Beachtung relevanter Einflussgrößen keine verlässliche Aussage machen über eventuelle Mortalitätsunterschiede für Patienten mit unterschiedlichen, postinterventionellen TIMI-Flussklassen. Zur Klärung der Zuteilung der Flussklasse II des TFG post als erfolgreiches oder nicht erfolgreiches Reperfusionsergebnis, wurde im Rahmen dieser Dissertation die Substudie: “Prognostic Value of TIMI Flow

Grade II in the Era of GPIIb/IIIa Antagonists in Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.” durchgeführt. Die Ergebnisse wurden 2010 auf der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V. und 2011 auf dem Kongress der European Society of Cardiology vorgestellt (Anhang 4, Abstract 3).

Für diese Analysen wurden die Flussgrade 0 und I in einer Kategorie zusammengefasst. TFG post III war Referenzkategorie. In der univariaten Cox Regressionsanalyse zeigte sich grenzwertig keine Gesamtsignifikanz des TFG post (p: 0,059). In der Untergruppenanalyse zeigte die Kategorie TFG post 0/I eine signifikant erhöhte Langzeitmortalität gegenüber der Referenzkategorie TFG post III (HR: 1,880; 95 % CI: 1,118 – 3,164; p: 0,017), die Kategorie TFG post II hingegen zeigte keine signifikant erhöhte Langzeitmortalität gegenüber der Referenzkategorie TFG post III (HR: 1,102; 95 % CI: 0,731 – 1,661; p: 0,644).

Auffällig beim Vergleich der Kollektive TFG post II und III war, dass Patienten mit TFG post II signifikant häufiger GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten erhalten hatten als Patienten mit TFG post III (83,7 % vs. 70,7 %, p : 0,001). In einer weiteren Subanalyse wurde der Effekt der GPIIb/IIIa Rezeptorantagonistengabe in beiden Kollektiven vergleichend analysiert. Patienten mit TFG post III, die periinterventionell GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten erhalten hatten, zeigten keinen Mortalitätsvorteil im Vergleich zu Patienten die periinterventionell keine GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten erhalten hatten. (HR: 0,667; 95 % CI: 0,432 – 1,028; p: 0,067). Demgegenüber zeigten Patienten mit TFG post II, die periinterventionell GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten erhalten hatten eine signifikant reduzierte Langzeitmortalität im Vergleich zu Patienten die periinterventionell keine GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten erhalten hatten (HR: 0,391; 95 % CI: 0,184 – 0,830; p: 0,014).

Aus den Ergebnissen dieser Substudie wurde geschlussfolgert, dass Patienten mit initial suboptimaler Reperfusion (TFG post II) und Patienten mit initial kompletter Reperfusion (TFG post III) eine ähnliche Prognose nach koronarinvasiv behandeltem AMI hatten. Eine mögliche Erklärung dafür war der positive Wirkeffekt von GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten bei Patienten mit TFG post II.

Ähnliche Ergebnisse bezogen auf die Gesamtsignifikanz des Prädiktors des TFG post zeigten Shah et al. 2000 an gepoolten Daten aus der TAMI-7 Studie und der GUSTO-1 Studie. An 258 Patienten nach Thrombolyse im AMI verglichen sie die prognostische Relevanz des Goldstandards der Reperfusion, den invasiv gemessenen TFG post, und der nicht invasiv gemessenen ST-Segment Resolution. Der TFG wurde 90 – 180 Minuten nach Lyse gemessen und war eingeteilt in die Kategorien 0/I, II und III. Bezüglich des definierten Endpunktes der Krankenhausmortalität zeigte sich keine signifikant unterschiedliche Auftretenswahrscheinlichkeit in den Flussgruppen (7,5 %; 8,7 %; 6,4%; p: 0,851). Bezüglich des kombinierten Endpunktes aus Krankenhausmortalität und Herzversagen zeigte sich ebenfalls keine unterschiedliche Auftretenswahrscheinlichkeit in den Flussgruppen (30,0 %; 29,0 %; 24,8 %; p: 0,693). In einer multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich der TFG post als kein Prädiktor des kombinierten Endpunktes. Die ST-Segment Resolution hingegen war unabhängiger Prädiktor. Bezüglich des TFG post III schlussfolgerten Shah et al, dass dieser einen spezifischen aber nicht signifikanten Marker einer erfolgreichen epikardialen Reperfusion darstellte. Bezüglich des TFG post II schlussfolgerten sie, dass dieser eine intermediäre Risikostellung zwischen den Flussgraden 0/I und III darstellte, und aufgrund dessen separat dargestellt werden sollte ([264](#)).

Brener et al. analysierten 2008 in einer Substudie der APEX-AMI Studie zur Evaluation der Wirksamkeit von Pexelizumab (C5 Komplementinhibitor) bei PCI an 1018 Patienten mit STEMI, klinische, demographische und angiographische Faktoren einer erfolgreichen Reperfusion. Der TFG post wurde direkt nach der Intervention bestimmt und in die Kategorien 0/I, II und III eingeteilt. Ein TFG post III galt als erfolgreiche Reperfusion und wurde den Kategorien 0 – II gegenübergestellt. In den univariaten Kaplan-Meier-Analysen zeigte sich eine signifikant niedrigere 90 Tages Mortalitätsrate von TFG post III gegenüber TFG post 0 – II (1,9 % vs. 5,0 %; p: 0,024). In der multivariaten Analyse zeigte sich nach Adjustierung um klinische und demographische Einflussgrößen, dass TFG post (gemessen direkt nach Intervention) kein multivariater Prädiktor der 90-Tages Mortalität war. TFG post III zeigte nur univariat ein besseres Outcome als TFG post 0-II.

Dies entspricht den Erkenntnissen aus dieser Dissertationsarbeit. Zudem analysierten sie den Parameter TMPG als Maß für die myokardiale Reperfusion. Auch dieser Prädiktor zeigte univariate, aber keine multivariate Signifikanz. In einer Interaktionsanalyse zeigten sie einen deutlichen Überlebensvorteil für das Kollektiv mit erfolgreicher epikardialer Reperfusion (TFG post III) und gleichzeitiger erfolgreicher myokardialer Reperfusion (postinterventioneller TMPG II/III). Multivariate Analysen für den Interaktionsparameter wurden nicht durchgeführt. Sie schlussfolgerten, dass eine erfolgreiche epikardiale Reperfusion allein nicht ausreichend den Erfolg einer Reperusionsmaßnahme sichern und darstellen konnte, sondern die Reperfusion auch auf myokardialer Ebene gewährleistet sein musste ([112](#)).

Der TFG post war dementsprechend in dieser Studie kritisch betrachtet weder ein univariat noch multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

Zweifel an der Bedeutung des TFG post III als Goldstandard einer erfolgreichen Reperfusion traten schon kurz nach der GUSTO-I angiographic substudy auf ([141](#), [142](#)). Mit dem proklamierten Behandlungsziel, der Etablierung eines TIMI III Flusses im Infarktgefäß wurden Therapiestrategien dementsprechend angepasst und optimiert. Die kombinierte Anwendung von GPIIb/IIIa Antagonisten sowohl bei Fibrinolyse ([265](#)) als auch bei Koronarintervention ([266](#)) erbrachte häufiger postprozedurale epikardiale TIMI III Flussraten. Jedoch wurde eine Disparität zwischen deutlich gesteigerten Flussraten und unverhältnismäßig gering steigenden Überlebenswahrscheinlichkeiten festgestellt ([4](#)).

Weiterhin galt während der Lyseära die Annahme, dass Ursache eines nicht zu etablierenden TIMI III Flusses die persistierende Reststenose im Infarktgefäß war. Diese Flussverzögerung entsprach per Definition einem TIMI II Fluss. Mit Zunahme der invasiven Therapiemaßnahmen mittels PTCA und Stenting nahmen die Rate und das Ausmaß der Reststenosen deutlich ab. Trotzdem zeigte sich in angiographisch freien Koronargefäßen häufig weiterhin eine Flussverzögerung, im Sinne eines TIMI II Flusses. Obwohl die Stenose beseitigt war, war kein TIMI III Fluss zu etablieren, d.h. die Flussverzögerung musste an anderer Stelle determiniert sein ([4](#)).

Bereits 1992 konnten Ito et al. mittels myokardialer Kontrastechokardiographie nach Thrombolyse zeigen, dass in 23 % der Fälle trotz erfolgreicher Etablierung eines Blutflusses im Infarktgefäß keine adäquate Anreicherung des Kontrastmittels im Myokard stattfand. Dieses Phänomen wurde als myokardialer “No reflow” beschrieben und korrelierte mit einer schlechteren Verbesserung der linksventrikulären Funktion ([267](#)). Das pathophysiologische Konzept des “No reflow phenomenon” wurde erstmals 1974 von Kloner et al. im Tiermodell beschrieben. Auf histologischer Ebene wurde nach 90 minütiger Ischämie gezeigt, dass es zu einem Anschwellen der myokardialen Zellen und zu einer mikrovaskulären Schädigung mit intraluminaler

Fibrinablagerung kam (268). Zudem wurde 1989 ebenfalls von Kloner et al. die “Reperfusion” injury beschrieben. Durch die Reperfusion gelangen Sauerstoffradikale in das ischämische Myokardgewebe und führen dort zu zusätzlichem mikrovaskulären Endothelschäden (269).

1996 zeigten Ito et al. an Patienten nach Reperfusion im AMI, die sowohl eine koronarangiographische als auch eine myokardiale Kontrastechokardiographie erhielten, dass alle Patienten mit TIMI II Fluss einen myokardialen no reflow zeigten. Zudem zeigten auch 16 % der Patienten mit TIMI III Fluss ein myokardiales “no reflow” Phänomen. Diese Patienten hatten bezüglich der linksventrikulären Funktion ein schlechtes Outcome (270).

Als Gibson et al. 1996 den cTFC als quantitativen Parameter des epikardialen Blutflusses etablierten, konnte systematisch gezeigt werden, dass das Kollektiv der Patienten mit TFG post III weder homogen hinsichtlich der Flussqualität noch hinsichtlich des Outcomes war. Es zeigte sich innerhalb des TIMI III Flusspektrums ein schnelle Flussgruppe mit niedrigerem Mortalitätsrisiko und eine langsame Flussgruppe mit erhöhtem Mortalitätsrisiko (113).

Diese Erkenntnisse zusammengefasst, schien der TFG post allein nicht mehr auszureichen um den Erfolg einer Reperusionsmaßnahme gänzlich zu beschreiben. Einigkeit herrschte darüber, dass auf epikardialer Ebene weiterhin das Ziel sein sollte, möglichst frühzeitig und anhaltend einen TIMI III Fluss zu etablieren. Aber ein etablierter TIMI III Fluss war nun nicht mehr uneingeschränkt als Erfolgsgarant und damit als Goldstandard einer Reperfusionstherapie zu sehen. Dementsprechend wurden von dieser Erkenntnis ausgehend differenziertere Analysen zu potentiellen invasiven und nicht invasiven Prädiktoren der Reperusionsqualität durchgeführt (145, 149). Bedeutender pathophysiologischer Fokus war dabei die myokardiale Durchblutungssituation und das beschriebene “No reflow” Phänomen.

2001 resümierten Roe et al., in Anlehnung an die braunwaldsche “open artery hypothesis”, in ihrem Artikel: “Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion!”, den aktuellen Erkenntnisstand zur Suche nach der optimalen Reperfusionstherapie. Sie forderten: “As the reperfusion era moves into the new millennium, the downstream shift of the open-artery hypothesis is expected to redefine the goals of reperfusion therapies to include not only rapid and sustained epicardial patency, but also restored microvascular flow and myocardial tissue perfusion!” (143).

Invasive Messverfahren zur systematischen Quantifizierung der myokardialen Reperfusion welche zu dieser Zeit etabliert wurden, waren der “Myocardial Blush Grade” und der “TIMI Myocardial Perfusion Grade”.

Van 't Hoff et al. beschrieben 1998 den angiographischen Parameter “Myocardial Blush Grade” an 777 Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI. Prinzip war die densitometrische Bewertung der Kontrastmittelanreicherung im Versorgungsgebiet des intervenierten Infarktgefäßes im Vergleich zu Versorgungsgebieten von benachbarten Nicht-Infarktgefäßen. Durch den myokardialen “No reflow” fand eine reduzierte Kontrastmittelanreicherung im Infarktareal statt. Diese wurde in vier Grade eingeteilt: MBG 0: keine Kontrastmittelanreicherung; MBG 1: minimale Kontrastmittelanreicherung, MBG 2: mäßige Kontrastmittelanreicherung; MBG 3: normale Kontrastmittelanreicherung. MBG 0 und I waren als Ergebnis einer nicht erfolgreichen Reperfusion zu werten, MBG II und III entsprachen einer erfolgreichen Reperfusion. Weiterhin wurde gezeigt, dass der Parameter ein multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität war (105).

Gibson et al. etablierten 2000 im Rahmen der TIMI 10B Studie den Parameter “TIMI Myocardial Perfusion Grade” an 762 Patienten nach fibrinolytisch behandeltem AMI. Prinzip war die dynamische Bewertung des

Kontrastmittelein- und ausstroms im Versorgungsgebiet des intervenierten Infarktgefäßes. Durch den myokardialen “No reflow” fand auf myokardialer Ebene ein verlangsamter Kontrastmittelfluss im Infarktareal statt, welcher wie folgt klassifiziert wurde: TMPG 0: kein Kontrastmitteleinstrom; TMPG I: Kontrastmitteleinstrom aber erheblich verzögerter Ausstrom; TMPG II: Kontrastmitteleinstrom aber verzögerter Ausstrom (Washout > 3 Pumpzyklen); TMPG III: Kontrastmitteleinstrom mit normalen Ausstrom (Washout < 3 Pumpzyklen). Innerhalb dieses Spektrums wurde ein Gradient der 30 Tages Mortalität gezeigt, mit niedrigster Mortalitätsrate für TMPG III (2,0 %), intermediärer Mortalitätsrate für TMPG II (4,4 %) und hoher Mortalitätsrate für TMPG 0/I (6,0 %). In einer multivariaten Analyse war der TMPG III unabhängiger Prädiktor einer reduzierten 30 Tages Mortalität. Zudem ließ sich die 30 Tages Mortalität bei postprozeduralem TFG III anhand des TMPG weiter stratifizieren ([271](#)).

Die kombinierte Betrachtung der Reperusionsqualität aus epikardialen und myokardialen Flusseigenschaften setzte sich gegenüber der alleinigen Bewertung der epikardialen Flussqualität durch. Dementsprechend herrschte nun Einigkeit darüber, dass aus angiographischer Sicht das Ziel der Reperusionsmaßnahme, die epikardiale und myokardiale Reetablierung des Blutflusses sein musste. Trotz dieser diagnostisch-therapeutischen Einigkeit wurde und wird weiterhin kontrovers diskutiert, welche prognostische Wertigkeit die angiographischen Parameter der epikardialen der myokardialen Reperfusion im Rahmen der multivariaten Risikostratifikation nach AMI haben.

Dieker et al. zeigten 2010 an 581 Patienten mit koronarinvasiv behandeltem STEMI, dass ein postprozeduraler TFG III ein multivariat signifikanter Prädiktor einer reduzierten Langzeitmortalität war ([272](#)).

Kampinga et al. zeigten 2010 an 2118 konsekutiven Patienten mit koronarinvasiv behandeltem STEMI, dass der myocardial blush grade unabhängiger Prädiktor der 1 Jahres Mortalität war ([273](#)).

Brener et al zeigten 2008 im Rahmen der APEX-AMI Studie an 1018 Patienten mit koronarinvasiv behandeltem STEMI, dass weder der postinterventionelle TMPG noch der TFG post signifikante Prädiktoren eines kombinierten Endpunktes (Tod, Herzversagen, Schock) nach 90 Tagen waren. Die Interaktion aus TFG post III und TMPG II/III zeigte in dieser Studie univariat deutliche Überlebensvorteile ([112](#)). Andererseits zeigten sie 2009 an 941 Patienten mit koronarinvasiv behandeltem STEMI, dass nur der postinterventionelle TMPG signifikanter Prädiktor der 90 Tages Mortalität war ([274](#)).

Die Interaktion zwischen TFG post sowie prä- und postinterventionellem TMPG wurde bereits 2004 von Gibson et al. in einem gemeinsamen Score, dem Angiographic Perfusion Score evaluiert. In einem Kollektiv aus 679 Patienten mit STEMI nach kombinierter fibrinolytischer und koronarinvasiver Therapie differenzierte der APS Score drei Patientenkollektive: volle Perfusion, partielle Perfusion und gescheiterte Perfusion. Patienten mit voller oder partieller Perfusion zeigten deutliche Vorteile hinsichtlich einer geringeren Infarktgröße und hinsichtlich des Überlebens ([275](#)).

Den dargestellten theoretisch inkonsistenten Erkenntnissen aktueller Studien scheint dennoch eine klinische Anwendbarkeit der Parameter der epikardialen und myokardialen Reperusionsqualität entnehmbar zu sein.

Zusammenfassend aus den Guidelines der European Society of Cardiology für STEMI aus dem Jahr 2012 und für NSTEMI aus dem Jahr 2011 betrachtet ([3](#), [15](#)), hat die prognostische Bedeutung der epikardialen und myokardialen Parameter in der modernen Infarkttherapieära zur Risikostratifikation an Bedeutung verloren. Dies hat folgende Gründe:

Die Risikostratifikation findet entweder als Analyse der frühzeitigen Mortalität oder als Analyse der Langzeitmortalität statt. Dazu können Daten präinterventionell, periinterventionell und postinterventionell erfasst werden.

Durch die neue Einteilung des akuten Koronarsyndroms (6) und durch den komplexen Entscheidungsalgorithmus im Falle eines NSTEMI, findet frühest möglich eine diagnostisch-prognostische Bewertung des Patienten statt. Das Ergebnis sichert zum einen die Diagnose, zum anderen dient diese frühe Risikostratifikation der konkreten Therapieindikation. Dies bedeutet, dass die frühe Risikostratifikation bereits vor einer eventuellen Koronarintervention stattfindet, basierend auf präinterventionell erfassten Daten, wie im Falle des GRACE Risk Scores oder der TIMI Risk Scores (1, 12). Dementsprechend werden dazu angiographische Parameter nicht berücksichtigt.

Weiterhin an Bedeutung verlieren die angiographischen Parameter aufgrund der Tatsache, dass durch die modernen invasiven und medikamentösen Therapiemöglichkeiten Raten erfolgreicher epikardialer und myokardialer Reperfusionen von deutlich über 90 % erreicht werden. Zudem stellt auch die geringe Rate einer initial nicht erfolgreichen Reperfusion aktuell keinen Endpunkt bezüglich des Outcomes mehr dar, da weiterhin bypasschirurgische Maßnahmen das Outcome positivieren können. Dementsprechend haben die therapeutischen Fortschritte der initialen Reperfusionsetablierung die diskriminatorische Potenz hinsichtlich des Mortalitätsrisikos der Parameter der epikardialen und myokardialen Reperfusion relativiert.

Zur Stratifikation der Langzeitmortalität ist in der modernen Therapieära vor allem die Evaluation der myokardialen Vitalität im Verlauf von Bedeutung. Parameter der linksventrikulären Funktion werden entweder angiographisch während der Intervention oder echokardiographisch 24 – 48 Stunden nach der Reperusionsmaßnahme bestimmt. Darüberhinaus stehen im späteren Verlauf neue Techniken zur Bestimmung der Vitalität zur Verfügung, wie die myokardiale Perfusionsszintigraphie, Kardio-MRT oder Kardio-PET. Eine LVEF beispielsweise, die nach erfolgreicher Reperfusionstherapie bei Werten < 40 % persistiert ist laut Daten des HIJAMI-II Registers signifikant mit dem Auftreten des plötzlichen Herztodes assoziiert (164) und stellte damit auch in der IRIS Studie die Indikation dar zur Implantation eines ICDs dar (276).

Der messbare initiale epikardiale und myokardiale Reperfusionserfolg determiniert die myokardiale Vitalität nachgewiesen mit, ist im aktuellen pathophysiologischen Verständnis aber nur ein Teilaspekt dieses multifaktoriell beeinflussten, prognostisch entscheidenden Prozesses. In diesem multifaktoriellen Prozess sind epikardiale und myokardiale Flussparameter eher als kausale Einflussgrößen zu interpretieren, als als prognosedeterminierende Endgrößen.

Diese Erkenntnisse zeigen sich in aktuellen Studien der American College of Cardiology Foundation. Peterson et al. etablierten 2010 den NCDR Risk Score an 588398 Patienten aus dem National Cardiovascular Data Registry (NCDR) anhand von präprozeduralen und angiographischen Daten zur Risikostratifikation nach Koronarintervention. Prognostische Signifikanz zeigten acht nicht angiographische Prädiktoren (Alter, kardiogener Schock, Z.n. Herzversagen, PAVK, chronische Lungenerkrankung, GFR, NYHA-Klassifikation, Indikationsdringlichkeit). Angiographische Prädiktoren zeigten nur geringe, multivariat nicht signifikante, diskriminatorische Relevanz und waren nicht Teil des Risk Scores (277).

Trotzdem Parameter der epikardialen und myokardialen Reperusionsqualität in der aktuellen Therapieära nur noch eine untergeordnete Rolle bezüglich der Risikostratifikation zu haben scheinen, ist ihre periinterventionelle

Bestimmung laut Leitlinien der European Society of Cardiology weiterhin relevant (9, 15). Unter dem Aspekt der Prävention und Behandlung der mikrovaskulären Obstruktion und der Reperfusionsskrankheit (Reperfusion Injury) wird ihnen weiterhin entscheidende Bedeutung zur Diagnose des “No Reflow Phenomenon” beigemessen. Dieses Phänomen tritt laut Leitlinien, abhängig von der gewählten Reperfusionstechnik, in 10 – 40 % der Fälle auf und kann zu einer verlängerten myokardialen Ischämie führen, woraus schwerwiegende Komplikation wie Arrhythmien und hämodynamische Entgleisungen resultieren können. Periinterventionelle Indikatoren eines “No Reflow Phenomenon” sind ein postinterventioneller TFG < III oder im Falle eines TFG III ein Myocardial Blush Grade 0 oder I. Periinterventionelle Maßnahmen zur Behebung des “No Reflow Phenomenon” im Sinne einer optimalen epikardialen und myokardialen Reperfusionsetablierung, wie intrakoronare Applikation von Vasodilatoren (Adenosin, Verapamil, Nicorandil, Papaverin, Nitroprussid), intravenöse Thrombozytenaggregationshemmung mittels GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten (Abciximab) oder zusätzliche Invasive Maßnahmen zur Verhinderung der distal vaskulären Mikroembolisation (Thrombusaspirationskatheter), können dem “No Reflow Phenomenon” durch Verbesserung der Reperfusion entgegenwirken und damit das Outcome verbessern. Dementsprechend stellen die Parameter der epikardialen und myokardialen Reperusionsqualität weiterhin klinisch relevante, periinterventionelle Entscheidungskriterien für eine individuelle Therapiestrategie, zur Etablierung eines möglichst optimalen Reperfusionsergebnisses, dar. Dem aktuellen Fazit der internationalen Fachgesellschaften, dass der periinterventionell bestimmte Parameter der epikardialen Reperusionsqualität, der postinterventionelle TFG, sowie die Parameter der myokardialen Reperusionsqualität spezifische aber nicht sensitive Determinanten des Reperfusionserfolges sind, entsprechen die Analysen bezüglich des postinterventionellen TFG dieser Studie.

Zur Beurteilung der Wertigkeit des TFG post II lassen sich der aktuellen Gegenstandsbestimmung der Leitlinien die weiteren Erkenntnisse aus dieser Studie und den Substudien ergänzend hinzufügen.

Wie dargestellt gilt der TFG post III weiterhin als Referenz einer erfolgreichen Reperfusion auf epikardialer Ebene.

Aus der eigenen Beobachtung der Angiogramme stellte sich ein TIMI II Fluss nach PCI häufig als eine Situation “eines verzögerten Flusses in einem offenen Infarktgefäß” dar, Ausdruck einer myokardialen Reperusionsstörung. Die Mortalitätsanalysen der Substudien zeigten jedoch, dass TFG post II keine signifikant schlechtere Prognose hatte als ein TFG post III. Weiterhin war eine periinterventionelle Gabe von GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten im Falle eines TIMI II Flusses mit einer signifikant verbesserten Prognose verbunden, im Gegensatz zu den Fällen mit bestehendem TIMI III Fluss. Betrachtet man die Bestimmung des TFG post lediglich als eine Momentaufnahme in einem zeitlichen Prozess der epikardialen Flussentwicklung unter den Therapiemaßnahmen, und vergleicht relativ dazu die zeitlich nach der Applikation noch anhaltende Wirkdauer der GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten, stellt sich eine Frage: Tritt im Zeitfenster nach der Messung der epikardialen Flussparameter, aufgrund der verzögerten pharmakologischen Thrombolyse, nicht noch eine Flussverbesserung ein? Daraus leitet sich die Vermutung ab, dass nach Ende der Reperfusionstherapie, in einem gewissen Zeitfenster eine verzögerte Flusskonversion von TFG II zu TFG III eintreten könnte. Diese, von epikardialer Sicht nicht mehr dokumentierte, Flussgradsteigerung könnte den nicht signifikanten Unterschied zwischen den Flussklassen II und III in dieser Studie und anderen Studien erklären. Dementsprechend interessant wäre es, ein Kollektiv von Fällen mit TFG post II nach optimaler mechanischer und medikamentöser



Reperfusionstherapie, in einem Zeitfenster nach pharmakokinetischem Wirkeffekt der Thrombozytenaggregationshemmer, hinsichtlich des epikardialen Blutflusses zu reevaluieren. Hypothetisch wäre bei dieser zeitversetzten Neubestimmung ein höherer Anteil an TIMI III Flüssen zu sehen.

Wenn Stadius et al. 1993 proklamierten: “TIMI grade 3 perfusion is the goal.” (126), könnte man heute auf die kategorisch formulierte Frage, ob ein postinterventioneller TIMI flow grade II Ausdruck eines schlechten oder eines guten Flusses ist, die Antwort geben: “Weder noch, TIMI Flussgrad II ist eine Chance!”.

#### 4.3.2.3 Der Verlauf des TIMI flow grade

Bezüglich der Verbesserung des TFG unterschieden sich das Kollektiv der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten nicht signifikant. Tendenziell zeigte sich im Kollektiv der verstorbenen Patienten ein höherer Anteil an Patienten mit nicht eingetretener Verbesserung des TFG unter der Koronarintervention (33,6 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (30,4 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariat keine Signifikanz, sodass er von weiteren multivariaten Analysen ausgeschlossen wurde.

Univariat zeigte sich tendenziell ein erniedrigtes Mortalitätsrisiko für Patienten mit Verbesserung des TFG gegenüber Patienten mit nicht eingetretener Verbesserung des TFG, das Ergebnis war jedoch nicht signifikant (HR: 0,844; 95 % CI: 0,590 – 1,209; p: 0,355).

Der Kategorie der erklärten fehlenden Werte „Alternative Therapie“ lagen 108 Fälle zugrunde, in welchen die Koronarangiographie begonnen wurde, aber aufgrund des disseminierten Koronarbefundes kein Interventionsversuch unternommen, sondern die Indikation zu einer alternativen Therapie gestellt wurde. In 45 Fällen wurde die Indikation zur bypasschirurgischen Therapie, in 63 Fällen die Indikation zu einer konservativen Therapie gestellt. Dies erklärt plausibel das signifikant erhöhte Mortalitätsrisiko dieser Patienten gegenüber Patienten mit einer Verbesserung des TFG (HR: 2,396; 95 % CI: 1,546 – 3,714; p: 0,000).

Die Annahme eines NMAR-Mechanismus mit tendenziell hohem Risiko bei begonnener aber aufgrund des disseminierten Befundes nicht vollzogener Koronarintervention, zeigte sich demnach bestätigt.

Kritisch betrachtet bestätigte sich der vermutete Einfluss einer Verbesserung des TFG auf die Langzeitmortalität nicht. Fehlende Werte unberücksichtigt, lagen der dichotomen Variable acht Unterkategorien zugrunde, welche nach dem Kriterium der Anhebung der Flussklasse in die jeweilige Überkategorie zugeteilt wurden (siehe Kapitel 2.3.4.2). Ziel war es Unterkategorien mit hypothetisch schlechterer von denen besserer Prognose zu trennen. Die Adäquatheit dieser Differenzierung musste aufgrund des Ergebnisses hinterfragt werden. Inhaltlich betrachtet schienen die Unterkategorien der Verbesserung des TFG (TFG 0/I → II; TFG 0/I → III; TFG II → III) bezüglich einer Verbesserung der Prognose stimmig. Diese Stimmigkeit, hinsichtlich einer Nicht-Verbesserung der Prognose, war für die Unterkategorien der Nicht-Verbesserung des TFG (TFG 0/I → 0/I; TFG II → 0/I; TFG II → II; TFG III → 0/I; TFG III → II; TFG III → III) zu hinterfragen. Vor allem die Unterkategorie TFG III → III, hatte möglicherweise einen verzerrenden Einfluss in der Überkategorie mit hypothetisch schlechterer Prognose. In dieser Unterkategorie fand zwar unter der Koronarintervention keine Verbesserung der Flussklasse statt, das Resultat mit TIMI III Fluss ist jedoch per se mit einer guten Prognose assoziiert. Zudem blieb die prognostische Wertigkeit der Unterkategorie TFG II → II fraglich, da nicht geklärt ist ob ein TFG post II mit einer guten oder schlechten Prognose assoziiert ist. Aus Modellgründen wurde sich für eine dichotome Darstellung des Prädiktors entschieden, zugunsten einer geringeren Unterkategorienanzahl mit



entsprechender Fallzahl, zu Ungunsten einer differenzierten Trennung der Unterkategorien. Eine alternative Darstellungsmöglichkeit des Prädiktors wäre eine nominale, mehrkategoriale Analyse der einzelnen Unterkategorien gewesen. Hypothetisch hätte sich in dieser Analyse gezeigt, dass Unterkategorien welche Komplikationen darstellten (TFG II  $\rightarrow$  0/I, TFG III  $\rightarrow$  II), oder frustrane Rekanalisationen (TFG 0/I  $\rightarrow$  0/I, eventuell auch TFG II  $\rightarrow$  II), ein höheres Risiko haben würden, als Kategorien mit tendenziell erfolgreichem Reperfusionsergebnis (TFG 0/I  $\rightarrow$  II/ III; TFG II  $\rightarrow$  III; TFG III  $\rightarrow$  III). Im Rahmen dieser Studie hätte eine solche polytome Darstellung in den einzelnen Unterkategorien zu zu geringen Fallzahlen geführt. Resultat der statistischen Analyse wären unsichere Werte der Risikoschätzer gewesen, deren inhaltliche Interpretation daraufhin fraglich gewesen wäre. Eine differenzierte Analyse dieser Unterkategorien zur Ermittlung eventueller Risikokollektive abhängig vom Verlauf des TFG hätte einer höheren Gesamtfallzahl bedurft.

Die Verbesserung des TFG war dementsprechend in dieser Studie weder ein multivariat noch ein univariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

#### 4.3.2.4 Der corrected TIMI frame count

Bezüglich des cTFC count unterschieden sich das Kollektiv der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten nicht signifikant. Tendenziell zeigte sich im Kollektiv der verstorbenen Patienten ein höherer Anteil an Patienten mit cTFC  $> 28$  frames (48,1 %) als im Kollektiv der nicht verstorbenen Patienten (44,0 %).

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz univariat keine Signifikanz, sodass er von weiteren multivariaten Analysen ausgeschlossen wurde.

Univariat zeigte der Prädiktor zwar eine Gesamtsignifikanz von  $p < 0,001$ . Da diese aber damit zu begründen war, dass nur Kategorien der erklärten fehlenden Werte (Alternative Therapie, Frustrane Rekanalisation) Signifikanz gegenüber der Referenzkategorien cTFC 14 – 27 frames zeigten, und nicht die Wertekategorien ( $< 14$  frames; 28 – 40 frames;  $> 40$  frames), führte dies zum Ausschluss des Prädiktors von multivariaten Analysen. Tendenziell zeigte sich ein reduziertes Mortalitätsrisiko für Patienten mit cTFC  $< 14$  frames (HR: 0,668; 95 % CI: 0,286 – 1,558;  $p$ : 0,350) und für Patienten mit cTFC 28 – 40 frames (HR: 0,961; 95 % CI: 0,605 – 1,527;  $p$ : 0,866) gegenüber Patienten mit cTFC 14 – 27 frames. Diese Werte waren jedoch nicht signifikant. Die Kategorie cTFC  $> 40$  frames zeigte ein nicht signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber der Referenzkategorie (HR: 1,169; 95 % CI: 0,719 – 1,903;  $p$ : 0,529).

Die Kategorie der erklärten fehlenden Werte „Alternative Therapie“ mit 108 Fällen (45 x Indikation zur bypasschirurgischen Therapie, 63 x Indikation zu einer konservativen Therapie) zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie einer erfolgreichen Reperfusion cTFC 14 – 27 frames ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 2,933; 95 % CI: 1,910 – 4,502;  $p < 0,001$ ). Die Annahme eines NMAR-Mechanismus mit tendenziell hohem Risiko dieser Kategorie zeigte sich demnach bestätigt.

Die Kategorie der erklärten fehlenden Werte „Frustrane Rekanalisation“ mit 73 Fällen in denen eine Intervention im Infarktgefäß begonnen, aber ohne erfolgreiche Rekanalisation abgebrochen wurde, zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie einer erfolgreichen Reperfusion cTFC 14 – 27 frames ein signifikant erhöhtes Risiko (HR: 1,880, 95 % CI: 1,084 – 3,259;  $p$ : 0,025). Die Annahme eines NMAR-Mechanismus mit tendenziell hohem Risiko dieser Kategorie zeigte sich demnach bestätigt.

Die Kategorie der nicht erklärten Missings zeigte im Vergleich zur Referenzkategorie keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Mortalitätsrisikos. Die Annahme des zufälligen Fehlens, ohne systematische Tendenz, war demnach bestätigt.

Der cTFC ist dementsprechend in dieser Studie weder ein univariat noch multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

Trotz des höheren Maßes an Objektivität im Vergleich zum TFG wurden auch für diesen Parameter verzerrende Einflussgrößen ersichtlich. Bereits Gibson et al. beschrieben 1996 in der Definitionsstudie des cTFC mögliche Confounder wie die Längenvariabilität der Koronararterien, die Kontrastmittel-Injektionsrate, die Kathetergröße, die HF und die Herzzyklusphasenabhängigkeit der Kontrastmitteinjektion ([113](#)).

1999 zeigten Abaci et al., dass die periprozedurale Anwendung von Nitraten den cTFC signifikant von  $26,4 \pm 11,9$  auf  $32,8 \pm 13,3$  frames ( $p < 0,001$ ) erhöhte. Kontrastmittelinjektion zu Beginn der Diastole reduzierte den cTFC signifikant von  $30,1 \pm 8,8$  auf  $24,4 \pm 7,9$  frames ( $p < 0,001$ ). Eine zunehmende HF reduzierte den cTFC ebenfalls signifikant von  $30,4 \pm 6,1$  auf  $25,3 \pm 7,2$  frames ( $p < 0,001$ ). Die Kontrastmittel-Injektionsrate und die Kathetergröße hingegen modifizierten den cTFC nicht signifikant ([235](#)).

Dodge et al. wiederum zeigten 1998, dass eine Steigerung der Injektionsrate um 1,0 ml/s den cTFC um zwei frames reduzierte ([234](#)).

Abaci et al. empfahlen bei Vergleichsstudien des cTFC die signifikanten Modifikatoren zu kontrollieren oder zumindest zu beachten ([235](#)). Dieser Forderung wurde im Rahmen dieser Studie nicht nachgegangen was unter anderem Erklärung dafür sein konnte, dass der cTFC kein signifikanter Prädiktor der Mortalität war.

Bhatt et al. analysierten 1999 in 390 Fällen Angiogramme von Patienten nach Fibrinolysetherapie im AMI hinsichtlich des cTFC und des TFG post. In einer multivariaten Analyse zeigte sich neben dem Alter und der HF nur der TFG post als ein unabhängiger Prädiktor des 30 Tages Endpunktes aus Tod, Reinfarkt und Herzversagen, nicht aber der cTFC. Zudem wurde festgestellt, dass sich ein Anteil von 33,4 % der Angiogramme nicht zur Bestimmung des cTFC eigneten, da distale anatomische Landmarken nicht entsprechend abgebildet waren ([278](#)).

Haager et al. berichteten 2003 an 253 konsekutiven Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI, dass der MBG ( $p < 0,001$ ) und der cTFC ( $p: 0,015$ ) univariat signifikante Prädiktoren der Mortalität nach 21 Monaten waren. In einer multivariaten Analyse zeigte sich nur der MBG als unabhängiger Prädiktor der Mortalität, nicht aber der cTFC ([279](#)).

Bellandi et al. analysierten 2004 den Zusammenhang zwischen der Erholung der linksventrikulären Funktion und Parametern der Reperfusion. Dabei korrelierten nur der MBG ( $p: 0,001$ ) und der ST-Strecken-Elevationsindex ( $p: 0,001$ ) mit einer verbesserten LV-Funktion, nicht aber der cTFC. In einer multivariaten Analyse zeigte der MBG als einziger Prädiktor einer Erholung der linksventrikulären Funktion an ([280](#)).

Ohara et al. untersuchten 2005 an 103 Patienten nach PCI den Zusammenhang zwischen cTFC und dem Grad der mikrovaskulären Schädigung im AMI. Sie zeigten, dass der cTFC nicht korrelierte mit der diastolischen Dezelerationszeit, der durchschnittlichen systolischen Flussspitze und der systolischen Flussumkehr, indirekten Parametern einer der mikrovaskulären Reperfusionsqualität ([281](#)).

Diese Ergebnisse und die in der Einleitung dargestellten Textquellen legen nahe, dass auch die Bedeutung des cTFC als Parameter der epikardialen Reperfusion hinsichtlich seiner prädiktiven Relevanz nach wie vor kontrovers diskutiert wird. Bei deutlich aufwendigerer Bestimmung und Analyse zeigte sich der cTFC dem TFG

zur detaillierteren, objektiveren Flussanalyse überlegen. Entscheidende prognostisch-klinische Konsequenzen wurden daraus jedoch nicht abgeleitet. In aktuellen Leitlinien und Risk Scores ist der cTFC hinsichtlich der Therapieentscheidung und der Prognose nicht erheblich (Quellen).

#### 4.3.2.5 Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Im Kollektiv der verstorbenen und der nicht verstorbenen Patienten zeigte sich eine signifikant unterschiedliche Verteilung der LVEF. 20,2 % der verstorbenen Patienten hatten eine LVEF  $< 35$  %, wohingegen nur 8,4 % der nicht verstorbenen Patienten eine LVEF  $< 35$  % hatten. Eine LVEF  $\geq 65$  % hatten nur 22,6 % der verstorbenen Patienten im Vergleich zu 35,4 % der nicht verstorbenen Patienten.

Bei erfüllten Modellvoraussetzungen zeigte der Prädiktor im Single Imputation Modellansatz uni- und multivariate Signifikanz.

In der Best-Subset Cox Regressionsanalyse zeigten Patienten mit einer LVEF 35 – 54,9 % ein 0,625 fach (95 % CI: 0,373 – 1,047; p: 0,074), mit einer LVEF 55 – 64,9 % ein 0,533 fach (95 % CI: 0,304 – 0,934; p: 0,028) und mit einer LVEF  $\geq 65$  % ein 0,458 fach reduziertes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten mit einer LVEF  $< 35$  %. Dies entsprach einer relativen Risikoreduktionen von 37,5 %, 46,7 % und 54,2 %.

Auffällig bei diesem Ergebnis war, dass die Kategorie LVEF 35 - 54,9 % sich bezüglich des Mortalitätsrisikos nicht signifikant von der Referenzkategorie LVEF  $< 35$  % unterscheidet (95 % CI: 0,373 – 1,047). Dieses Ergebnis trat erst in der multivariaten Analyse auf, zeigte sich dann aber auch im Vergleichsmodell der Vorwärtsselektion (95 % CI: 0,373 – 1,047) und im Vergleichsmodell des Einschlussverfahrens (95 % CI: 0,391 – 1,151). Demnach bestand kein Risikovorteil für Patienten mit einer mittelgradig reduzierten LVEF verglichen mit Patienten mit schwer reduzierter LVEF.

Eine Mögliche Erklärung in dieser Hinsicht war die gewählte Einteilung der Risikogruppen unterhalb der 55 %-Marke. Lang et al. teilten im Rahmen der Guidelines der American Society of Echocardiography diesen Bereich in Intervalle  $< 30$  % (severely abnormal), 30 – 44 % (moderately abnormal) und 45 – 54 % (mildly abnormal) ein (282). Vergleichend könnte das Intervall 35 – 54,9 % in dieser Studie zu groß gewählt worden sein, sodass die diskriminatorische Potenz hier reduziert war. Weiterer Anhalt dafür war aufgrund der Tatsache gegeben, dass bei dichotomisierter Darstellung der LVEF häufig ein Cut-Off Wert von 40 % (283) bzw. 45 % (160) zur Anwendung kam. Gerade diese Diskriminationsgrenzen waren im gewählten Intervall 35 – 54,9 % enthalten.

Weiterhin auffällig war die deutlich erhöhte Mortalität der Kategorie der erklärten fehlenden Werte „Kontraindikation“ gegenüber der Referenzkategorie LVEF  $< 35$  % (HR: 1,944; 95 % CI: 1,073 – 3,521, p: 0,028). In Kapitel 4.2.2.8 wurden diese 47 Fälle inhaltlich betrachtet: 26 x Niereninsuffizienz, 10 x Aortenklappenstenose oder Kinking der Aorta, 4 x Ventrikeltrombus, 5 x Linksherzdekompensation, 1 x Vorderwandaneurysma, 1 x hämodynamisch relevante Kammertachykardien. Bei angenommenem NMAR-Mechanismus wurde systematisch ein tendenziell hohes Risiko erwartet. Die Annahme zeigte sich demnach bestätigt. Inhaltlich bedeutete dies, dass Patienten mit Kontraindikationen zur Echokardiographie eine relative Risikosteigerung von 94,4 % gegenüber dem Referenzkollektiv mit einer schwer reduzierten LVEF hatten. Somit stellten diese Patienten ein Hochrisikokollektiv nach koronarinvasiv behandeltem AMI dar.

Nicht bestätigt wurde die Annahme des tendenziell hohen Risikos der Kategorie der erklärten fehlenden Werte der „Transösophagealen Echokardiographie“. Diese 27 Fälle zeigten im Vergleich zur Referenzkategorie LVEF  $< 35$  % kein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR: 1,694; 95 % CI: 0,818 – 3,507; p: 0,156).

Die Kategorie der erklärten fehlenden Werte „Bypassoperation“ enthielt nur sechs Fällen in denen auf die Durchführung einer Ventrikulographie verzichtet wurde, da koronarangiographisch früh die Indikation zur bypasschirurgischen Alternativtherapie gestellt wurde. Obwohl statistisch nicht signifikant gegenüber der Referenzkategorie LVEF < 35 % (HR: 0,365; 95 % CI: 0,066 – 2,021; p: 0,248) war der Trend hin zu einem Überlebensvorteil auffällig. Obwohl kardiovaskulär multimorbider schien der kardiochirurgische Eingriff die Langzeitmortalität dieser Patienten deutlich zu reduzieren im Vergleich zu Patienten mit hochgradig reduzierter LVEF die epikardial reperfundiert wurden.

Die Kategorie der nicht erklärten „Missings“ zeigte keine Signifikanz zur Referenzkategorie. Die Annahme des zufälligen Fehlens, ohne systematische Tendenz war demnach bestätigt.

Die LVEF war dementsprechend in dieser Studie ein multivariat signifikanter Prädiktor der Mortalität bei Patienten nach koronarinvasiv behandeltem AMI. Dies bestätigten die Erkenntnisse zwei großer Risk-Score Studien: CADILLAC und CLINICAL SYNTAX ([147](#), [284](#)). Zu diskutieren blieb weiterhin die geeignete Einteilung der LVEF abhängig vom Patientenkollektiv um inhaltlich pathologische Zusammenhänge formell statistisch möglichst real mit der Prognose zu assoziieren.

### 4.3.3 Fazit der klinischen Interpretation der Stör- und Zielfaktoren

Bei der klinischen Betrachtung der Störgrößen bestätigten die Prädiktoren Alter bei Infarkt, BMI Index, TnT bei Aufnahme, maximaler CK-Wert, Diabetes mellitus und die Killip Klassifikation ihren erwarteten Einfluss auf die Zielgröße der Sterbewahrscheinlichkeit. Sie waren demnach multivariat signifikante Prädiktoren der Langzeitmortalität nach koronarinvasiv behandeltem AMI. Klinisch betrachtet war dabei festzustellen, dass ein erhöhter BMI im AMI protektiv war. Ein erhöhter maximaler CK-Wert zeigte ebenfalls eine protektive Wirkung, was als früher Anstieg Ausdruck eines Washout-Effektes bei erfolgreicher Reperfusion sein konnte. Eine Substudie der Diabetiker zeigte, dass vor allem Diabetiker mit einem TFG post 0/I ein besonders hohes Risiko zeigten. Der prädiktive Wert von TnT bei Aufnahme war limitiert durch den Anteil nicht erklärter Missings.

Die HF bei Aufnahme zeigte keinen Einfluss, wobei verzerrend der Einfluss der nicht kontrollierten Prämedikation diskutiert wurde. Da sowohl die LVEF und die Killip Klassifikation Informationen über die linksventrikuläre Funktion gaben war es möglich, dass der Einfluss des LVEDP in der multivariaten Analyse relativiert wurde. Da weitere Confounder für ein entzündliches Geschehen nicht kontrolliert wurden war es möglich, dass der CRP-Wert in dieser Analyse nicht spezifisch genug für die Erklärung kardialer Ereignisse war. Vergleichsstudien zeigten, dass der Crea-wert bei Aufnahme nur ein Prädiktor der Frühmortalität, nicht aber der Langzeitmortalität wie in dieser Studie analysiert war. Bei der prädiktiven Evaluation eines arteriellen Hypertonus schien entscheidend zu sein, ob dieser nach der Intervention pathologisch erhöht persistierte, nicht ob er präinterventionell vorbestand wie in dieser Studie analysiert.

Der Zustand nach AMI zeigte als Prädiktor keinen Einfluss. Es blieb in Anbetracht von Vergleichsstudien zudem offen, ob er tendenziell einen protektiven oder einen risikosteigernden Einfluss nahm. Aufgrund der geringen Fallzahl der VTs vor oder während Koronarangiographie war es möglich, dass statistische Power bei der Analyse des Prädiktors fehlte. Zudem war der Bestimmungszeitpunkt des Prädiktors relativ zur Intervention von prognostischer Bedeutung. Der Einfluss der koronaren Mehrgefäßerkrankung konnte durch den unabhängigen Prädiktor Diabetes mellitus relativiert worden sein. Anhalt dazu ergab sich ebenfalls aus einer durchgeführten

Substudie. Der Einfluss von STEMI und NSTEMI konnte sich bei Betrachtung der Gesamtmortalität ggf. gegenseitig relativiert haben, da STEMIs tendenziell mit einer erhöhten Frühmortalität, NSTEMIs tendenziell mit einer erhöhten Spätmortalität verbunden waren.

Bei der klinischen Betrachtung der Zielgrößen bestätigte der Prädiktor LVEF den erwarteten Einfluss auf die Zielgröße der Sterbewahrscheinlichkeit. Die gewählte kategoriale Einteilung zeigte jedoch eine geringe diskriminatorische Potenz in der Kategorie 35 – 54,9 %.

Die Zielgrößen der epikardialen Reperfusionqualität TFG prä, TFG post, Verlauf des TFG und cTFC zeigten keinen Einfluss auf die Zielgröße der Sterbewahrscheinlichkeit und hatten dementsprechend keine prognostische Relevanz. Bezüglich des TFG prä wurde in Studien eine Assoziation mit dem TFG post gezeigt. Der TFG post III war ein spezifischer aber nicht signifikanter Parameter der epikardialen Reperfusionqualität. Anhand der kombinierten Betrachtung mit Parametern der myokardialen Reperfusion ließen sich in Vergleichsstudien Hoch- bzw. Niedrigrisikokollektive subspezifizieren, eine generelle Risikoprädiktion in der Grundgesamtheit war jedoch nur bedingt möglich. Der postinterventionelle TIMI II Fluss unterschied sich prognostisch nicht signifikant von einem TIMI III Fluss und war bei deutlichem Benefit unter GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten Einnahme, als eine therapeutische Chance zu sehen. Aktuelle Leitlinien messen den Parametern der epikardialen und myokardialen Reperfusion keine prognostische, aber eine therapeutische Relevanz zu. Auch der Verlaufparameter des TFG, mit der Einteilung in eine Kategorie der Flussverbesserung und eine Kategorie der Nicht-Flussverbesserung differenzierte keine Prognoseunterschiede, mutmaßlich aufgrund der nicht adäquaten Differenzierung des Patientenkollektivs anhand der gewählten, dichotomen Skalierung des Prädiktors. Der cTFC erlangte trotz größerer Objektivität gegenüber dem TFG post ebenfalls keine prognostische Relevanz. Die detaillierteren Bestimmungsregeln schienen diesen quantitativen Prädiktor anfällig zu machen für eine Reihe von Confoundern.

#### 4.4 Stellungnahme zu den Studienzielen und den Hypothesen

Die grundlegenden Studienziele konnten prinzipiell umgesetzt werden. Es erfolgte eine umfangreiche Rekrutierung von 2309 Fällen anhand der Daten des Herzkatheterlabors der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, welche ein „Real-Life Patientenkollektiv“ darstellten. In einem Modellkollektiv konnten zu 1050 Fällen koronarangiographische, laevokardiographische und Langzeit-EKG Parameter von einem verblindeten Untersucher erhoben werden. Das detailliert evaluierte Prognosemodell stellte eine Basisanalyse für weitere Substudien dar.

Zur Beantwortung der grundlegenden Fragestellungen:

- Welche potentiellen Prädiktoren der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI können literaturgeleitet in ein Prognosemodell einbezogen werden?

Es wurden zwanzig potentielle Prädiktoren aus den erhobenen demographischen, klinischen, laevokardiographischen und koronarangiographischen Daten literaturgeleitet für das Prognosemodell definiert.

- Zeigen diese potentiellen Prädiktoren eine univariate Signifikanz hinsichtlich der Langzeitmortalität?  
In einem komparativen Ansatz wurden zwei Modellansätze definiert. Im Complete Case Modellansatz zeigten fünfzehn der zwanzig potentiellen Prädiktoren univariate Signifikanz hinsichtlich der Langzeitmortalität. Im Single Imputation Modellansatz zeigten sechzehn der zwanzig potentiellen Prädiktoren univariate Signifikanz hinsichtlich der Langzeitmortalität.
- Welche der univariat signifikanten Prädiktoren zeigen nach multivariater Adjustierung weiterhin Signifikanz?  
Im Referenzmodell des Complete Case Modellansatzes zeigten drei Prädiktoren multivariate Signifikanz: Alter bei Infarkt, Herzfrequenz bei Aufnahme und ventrikuläre Tachykardien vor oder während Koronarangiographie.  
Im Referenzmodell des Single Imputation Modellansatz zeigten sieben Prädiktoren multivariate Signifikanz: Alter bei Infarkt, Body Mass Index, Troponin T bei Aufnahme, maximaler Wert der Kreatinkinase, Status des Diabetes mellitus, Killip Klassifikation, linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

Zur Beantwortung der konkreten Fragestellungen, bzw. der daraus abgeleiteten Hypothesen:

- Der präinterventionell bestimmte TIMI flow grade ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI.  
Nein, der präinterventionell bestimmte TIMI flow grade ist weder ein uni- noch multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI.
- Der postinterventionell bestimmte TIMI flow grade ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI.  
Nein, der postinterventionell bestimmte TIMI flow grade ist nur ein uni- nicht aber ein multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI.
- Ist ein postinterventioneller TIMI flow grade II als ein erfolgreiches oder als ein nicht erfolgreiches Reperfusionsergebnis zu bewerten?  
Ein postinterventioneller TIMI flow grade II stellt bei entsprechenden periinterventionellen Maßnahmen eine Flussqualität dar, welche sich prognostisch nicht signifikant von einem erfolgreichen Reperfusionsergebnis mit TIMI III Fluss unterscheidet.
- Lässt sich anhand der prä- zu postinterventionellen Verlaufsbeschreibung des TIMI flow grade, mit Einteilung in ein Kollektiv mit Flussverbesserung und ein Kollektiv ohne Flussverbesserung eine prognostische Aussage bezüglich der Langzeitmortalität treffen?

Nein, anhand der gewählten Verlaufsbeschreibung, mit Vergleich eines Kollektivs mit verbessertem Flussgrad gegenüber einem Kollektiv mit nicht verbessertem Flussgrad lässt sich keine prognostische Aussage bezüglich der Langzeitmortalität treffen.

- Der TIMI frame count ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI.

Nein, der TIMI frame count ist weder ein uni- noch multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI.

- Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI.

Ja, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist ein uni- und multivariater Prädiktor der Langzeitmortalität nach Koronarintervention im AMI.

## 4.5 Gesamtfazit

Insgesamt stellte sich in dieser Studie ein Modellkollektiv dar, welches im Vergleich zur Grundgesamtheit eine tendenziell zu niedrige Mortalitätsrate aufwies, womit die Repräsentativität der Ergebnisse eingeschränkt blieb.

Die Erhebung der laevokardiographischen, LVEF wurde nicht vollständig durchgeführt. Ein Bias trat tendenziell in Richtung zu gut bestimmter LVEFs auf.

Auch die Erhebung der koronarangiographischen Parameter erfolgte nicht vollständig, wobei diese tendenziell durch eine mögliche Intraobserver-Variabilität mit zu hohen Flusswerten bestimmt wurden. Der TIMI flow grade wurde tendenziell zu gut bestimmt, wobei der Fluss der LAD relativ zu langsam und der Fluss der LCX und RCA relativ zu schnell bestimmt wurden. Der cTFC war anfällig für eine schätzungsbedingte Streuung und Verzerrung der Werte.

Methodische Stärken dieser Studie waren eine konsekutive Fallrekrutierung, ein nahezu vollständig durchgeführtes Follow-Up, die Vermeidung einer Interobserver-Variabilität bei nur einem Auswerter des Filmmaterials und eine standardisierte Datenerfassung und Dokumentation aufgrund des unizentrischen Designs. Das gewählte Survivalanalysemodell, die Cox Regressionsanalyse, wurde aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume gewählt und war dementsprechend der Analysesituation angemessen. Nach retrospektiver Prädiktorzahlplanung anhand der EPV-Regel wurden literaturgeleitet zwanzig potentielle Einflussgrößen auf das Zielereignis (das Langzeitversterben) definiert. Allgemeine und spezielle Modellvoraussetzungsanalysen wurden durchgeführt. Aufgrund von multivariaten Ausreißern wurden zwei Fälle aus dem Analysemodell ausgeschlossen. Besondere Rechenschaft wurde dem Anteil an fehlenden Werten im Datensatz des korrigierten Modellkollektivs getragen. Um einerseits einen Modellansatz mit erhaltenem, nicht modifiziertem Informationsgehalt, und andererseits einen Modellansatz mit vollständigem Informationsgehalt vergleichend analysieren zu können, wurde ein komparativer Modellansatz gewählt. Im Single Imputation Modellansatz musste der Einfluss der Kategorien der fehlenden Werte hinsichtlich der Gesamtsignifikanz der

Prädiktoren beachtet werden. Der Complete Case Modellansatz hatte aufgrund der erheblich reduzierten Fallzahl in den multivariaten Analysen keine Bedeutung für eine inhaltliche Interpretation der Ergebnisse.

Die univariaten Cox Regressionsanalysen reduzierten die Anzahl der statistisch signifikanten Prädiktoren im Complete Case Modellansatz auf fünfzehn und im Single Imputation Modellansatz auf sechzehn. Multivariat stellte das Rückwärtsselektionsverfahren auf Basis der Likelihoodstatistik das Referenzmodell dar, das Vorwärtsselektionsverfahren und das direkte Einschlussverfahren waren Vergleichsmodelle. In der multivariaten Best-Subset Cox Regressionsanalyse verblieben im inhaltlich nicht relevanten Complete Case Modellansatz drei Prädiktoren und im inhaltlich relevanten Single Imputation Modellansatz sieben Prädiktoren.

Statistische Stärken dieser Studie waren demnach die literaturgeleitete, kalkulierte Prädiktorzahlplanung, die konsequente Voranalyse der Modellvoraussetzungen, der systematische Umgang mit fehlenden Werten und die parallel durchgeführte Selbstkontrolle anhand von verschiedenen Vergleichsmodellansätzen und Vergleichsmodellspezifikationen.

Die klinische Interpretation der Ergebnisse fand nur im Single Imputation Modellansatz statt. Inhaltlich wurden im Spektrum der Einflussgrößen Störgrößen und Zielgrößen unterschieden. Störgrößen waren demographische und klinische Parameter die mit dem Überleben nach AMI assoziiert waren. Unabhängige Störgrößen, welche mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergingen, waren ein höheres Alter bei Infarkt, ein höherer TnT Wert bei Aufnahme, ein positiver Diabetes mellitus und eine höhere Killip Klasse. Unabhängige Störgrößen, welche mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko einhergingen waren ein höherer BMI und ein höherer maximaler CK-Wert. Unter den Zielgrößen zeigte nur die laevokardiographisch bestimmte LVEF multivariate Signifikanz. Höhere Werte der LVEF gingen mit einem reduzierten Mortalitätsrisiko einher. Die angiographisch bestimmten Zielgrößen wie prä- und postinterventioneller TIMI flow grade, Verbesserung des TIMI flow grade und corrected TIMI frame count zeigten keine multivariate Signifikanz und waren dementsprechend keine unabhängigen Prädiktoren der Mortalität nach koronarinvasiv behandeltem AMI.

Diese Ergebnisse spiegeln den gegenwärtigen Stand nationaler und internationaler Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des AMI sowie von aktuell relevanten Risikostratifikations-Scores dar insofern, dass auch dort keine generelle prognostische Relevanz der koronarangiographischen Flussparameter beschrieben wird.

Wertvolle, klinisch relevante Erkenntnis dieser Studie und der Substudien ist dass Patienten mit einem postinterventionellen TIMI flow grade II signifikant von der periinterventionellen Gabe von GPIIb/IIIa Rezeptorantagonisten profitieren und keine signifikant unterschiedliche Prognose haben wie Patienten mit einem postinterventionellen TIMI flow grade III.



## Zusammenfassung

Kapitel eins beschreibt einleitend die Absicht dieser Studie, ein multivariates Prognosemodell zur Mortalität von Patienten, die bei AMI in einem universitären Herzkatheterlabor behandelt wurden, zu erstellen.

Literaturgeleitet, wird eine Übersicht etablierter Faktoren der Mortalität nach AMI, und deren prädiktive Relevanz gegeben. Darauf folgend werden die Studienziele und die Studienhypothesen dargestellt sowie deren wissenschaftliche Bedeutung hervorgehoben. Abschließend aufgeführt sind Teilstudien, welche bereits auf nationalen und internationalen Kongressen vorgestellt wurden. Entsprechende Abstracts finden sich im Anhang.

Kapitel zwei stellt die Methodik der Datenerhebung und der Datenanalyse dar. Vordergründlich beschrieben wird einerseits die Auswertung des laevokardiographischen und des koronarangiografischen Filmmaterials, mit Bestimmung der linksventrikulären, diastolischen und systolischen Füllungsparameter und der prä- und postinterventionellen, koronaren Flussparameter.

Andererseits wird dezidiert die Operationalisierung des multivariaten Prognosemodells, eine Cox Regressionsanalyse, beschrieben. Dem Modell liegen drei Hauptschritte zugrunde. Schritt eins, die deskriptive Statistik, beschreibt Bestimmung und Spezifikation des Modelldatensatzes sowie die inhaltlich, theoriegeleitete Modellspezifikation (Prädiktoranalyse). Schritt zwei, die Voranalysen, beinhaltet die formell, statistische Modellspezifikation (Prädiktordefinition). Schritt drei, die induktive Statistik, stellt die uni- und multivariaten Analyseverfahren des Cox Regressionsmodells dar.

Kapitel drei gibt die Ergebnisse der statistischen Analyse wieder. Zunächst wird eine Übersicht gegeben über die Spezifikation des Patientenkollektivs, vom Grundkollektiv hin zum Modellkollektiv. Eine Übersicht aller erhobenen Parameter findet sich im Anhang. Die zuvor definierten, potentiellen Prädiktoren sind deskriptiv, anhand von statistischen Kennwerten dargestellt. Weiter wird die Entwicklung des Modellkollektivs im zeitlichen Verlauf, insbesondere der Mortalitätsverlauf, gezeigt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Voranalysen aufgezeigt, unter besonderer Beachtung allgemeiner und spezieller Modellvoraussetzungen. Weiter werden die Auswertungen der uni- und multivariaten Analysen, in zwei getrennten Modellansätzen, gezeigt. Die Endresultate sind zwei „Best-Subset“ Cox Regressionsmodelle.

Ausführliche, tabellarische Darstellungen der Ergebnisse finden sich im Anhang.

Kapitel vier diskutiert zunächst die generelle Eignung der gewählten Methodik. Kritisch betrachtet werden vor allem die Spezifikation des Modellkollektivs und die Analyse der laevokardiographischen und koronarangiografischen Parameter. Im Rahmen der statistischen Diskussion werden Vor- und Nachteile der durchgeführten Analyseschritte beschrieben, sowie die Begrenztheit hinsichtlich der Ergebnisinterpretation dargelegt. Unter Stellungnahme zu den gestellten Hypothesen werden die Ergebnisse der Cox Regressionsanalysen interpretiert und folgend mit der Literatur verglichen. Zusammenfassend wird dann eine Gesamtbewertung bezüglich des wissenschaftlichen Beitrags der Studie gegeben.

## Literaturverzeichnis

1. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA, Investigators G. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama*. 2004;291(22):2727-33.
2. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*. 2010;31(20):2501-55.
3. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, Guidelines ESCCfP. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011;32(23):2999-3054.
4. Gibson CM, Schomig A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation*. 2004;109(25):3096-105.
5. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation*. 1987;76(1):142-54.
6. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):959-69.
7. Arntz HR, Tebbe U, Schuster HP, Sauer G, Meyer J. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des akuten Herzinfarktes in der Prähospitalphase. *Z Kardiologie* 2000;89:364-72.
8. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2007;28(20):2525-38.
9. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M, ESC Committee for Practice Guidelines. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2008;29(23):2909-45.
10. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2007;28(13):1598-660.
11. Meyer J, Breithardt G, Erbel R, Erdmann E, Gohlke H, Hanrath P, Sonntag F, Steinbeck G. Leitlinie-Koronare Herzkrankheit : Angina pectoris. *Z Kardiologie*. 1998 87:907-11.
12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI: A Method for Prognostication and Therapeutic Decision Making. *Jama*. 2000;284(7):835-42.
13. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV, Jr., Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-82.
14. Flores-Rios X, Couto-Mallon D, Rodriguez-Garrido J, Garcia-Guimaraes M, Gargallo-Fernandez P, Pinon-Esteban P, Aldama-Lopez G, Salgado-Fernandez J, Calvino-Santos R, Vazquez-Gonzalez N, Castro-Beiras A. Comparison of the performance of the CRUSADE, AUCITY-HORIZONS, and ACTION bleeding risk scores in STEMI undergoing primary PCI: insights from a cohort of 1391 patients. *European heart journal Acute cardiovascular care*. 2013;2(1):19-26.

15. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2012;33(20):2569-619.
16. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, Giugliano RP, McCabe CH, Braunwald E. TIMI Risk Score for ST-Elevation Myocardial Infarction: A Convenient, Bedside, Clinical Score for Risk Assessment at Presentation: An Intravenous nPA for Treatment of Infarcting Myocardium Early II Trial Substudy. *Circulation*. 2000;102:2031-37.
17. Garg S, Sarno G, Girasis C, Garcia-Garcia HM, Wykrzykowska J, Dawkins KD, Serruys PW. A New Tool for the Risk Stratification of Patients with Complex Coronary Artery Disease: The Clinical Syntax Score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(10):A198.E1860.
18. Honda T, Kanazawa H, Koga H, Miyao Y, Fujimoto K. Heart rate on admission is an independent risk factor for poor cardiac function and in-hospital death after acute myocardial infarction. *Journal of cardiology*. 2010;56(2):197-203.
19. Hjalmarson A. Heart rate and beta-adrenergic mechanisms in acute myocardial infarction. *Basic research in cardiology*. 1990;85 Suppl 1:325-33.
20. Singh BN. Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *European heart journal*. 2003;5 Suppl G:G3-9.
21. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of Outcome in Patients With Acute Coronary Syndromes Without Persistent ST-Segment Elevation : Results From an International Trial of 9461 Patients. *Circulation*. 2000;101(22):2557-67.
22. Addala S, Grines CL, Dixon SR, Stone GW, Boura JA, Ochoa AB, Pellizzon G, O'Neill WW, Kahn JK. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score). *The American journal of cardiology*. 2004;93(5):629-32.
23. Steen H, Giannitsis E, Futterer S, Merten C, Juenger C, Katus HA. Cardiac troponin T at 96 hours after acute myocardial infarction correlates with infarct size and cardiac function. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(11):2192-4.
24. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prognostic significance of admission troponin T concentrations in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1996;94(6):1291-7.
25. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, Ferrini D, Pozzati A, Di Pasquale G, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *American heart journal*. 2000;140(6):917-27.
26. Tardiff BE, Califf RM, Tcheng JE, Lincoff AM, Sigmon KN, Harrington RA, Mahaffey KW, Ohman EM, Teirstein PS, Blankenship JC, Kitt MM, Topol EJ. Clinical outcomes after detection of elevated cardiac enzymes in patients undergoing percutaneous intervention. IMPACT-II Investigators. Integrilin (eptifibatide) to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(1):88-96.
27. Halkin A, Stone GW, Grines CL, Cox DA, Rutherford BD, Esente P, Meils CM, Albertsson P, Farah A, Tcheng JE, Lansky AJ, Mehran R. Prognostic implications of creatine kinase elevation after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(5):951-61.
28. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2011;34 Suppl 1:62-9.
29. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-92.
30. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003;108(12):1527-32.
31. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation*. 2003;108(13):1655-61.
32. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Zimetbaum PJ, McLaughlin M, Mehran R, Garcia E, Tcheng JE, Cox DA, Grines CL, Lansky AJ, Gersh BJ. Impact of diabetes mellitus on myocardial perfusion after primary angioplasty in patients with acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(4):508-14.
33. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA, Laskey WK, Willerson JT, Tilbury RT, Davis BR, Holmes DR, Jr. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a

- report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation*. 2004;109(4):476-80.
34. Aguilar D, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, Skali H, McMurray JJ, Francis GS, Henis M, O'Connor CM, Diaz R, Belenkov YN, Varshavsky S, Leimberger JD, Velazquez EJ, Califf RM, Pfeffer MA. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion (VALIANT) trial. *Circulation*. 2004;110(12):1572-8.
  35. Lip GY, Lydakis C, Beevers DG. Management of patients with myocardial infarction and hypertension. *European heart journal*. 2000;21(14):1125-34.
  36. Jacobs DR, Kroenke C, Crow R, Deshpande M, Gu DF, Gatewood L, Blackburn H. PREDICT: A Simple Risk Score for Clinical Severity and Long-Term Prognosis After Hospitalization for Acute Myocardial Infarction or Unstable Angina : The Minnesota Heart Survey. *Circulation*. 1999;100(6):599-607.
  37. Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandt A, Vicaute E, Opera Investigators. STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *European heart journal*. 2007;28(12):1409-17.
  38. Mehta RH, Harjai KJ, Cox D, Stone GW, Brodie B, Boura J, O'Neill W, Grines CL, Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Investigators. Clinical and angiographic correlates and outcomes of suboptimal coronary flow in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(10):1739-46.
  39. Levy D, Kannel WB, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *The New England journal of medicine*. 2002;347(18):1397-402.
  40. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. *The New England journal of medicine*. 1999;341(15):1097-105.
  41. Kannel WB, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the Risk of Heart Failure. *The New England journal of medicine*. 2002;347(5):305-13.
  42. Krauss RM, Winston M, Fletcher BJ, Grundy SM. Obesity: impact on cardiovascular disease. *Circulation*. 1998;98:1472-76.
  43. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Somers VK. Body mass index: a risk factor for unstable angina and myocardial infarction in patients with angiographically confirmed coronary artery disease. *Circulation*. 2003;108(18):2206-11.
  44. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-Reactive Protein Levels in Overweight and Obese Adults. *Jama*. 1999;282(22):2131.
  45. Samad F, Pandey M, Loskutoff DJ. Tissue factor gene expression in the adipose tissues of obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95:7591-96.
  46. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, Basili S, Falco A, Marinopiccoli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C. Platelet Activation in Obese Women. *Jama*. 2002;288(16):2008.
  47. Abdulla J, Kober L, Abildstrom SZ, Christensen E, James WP, Torp-Pedersen C. Impact of obesity as a mortality predictor in high-risk patients with myocardial infarction or chronic heart failure: a pooled analysis of five registries. *European heart journal*. 2008;29(5):594-601.
  48. Berry C, Clark AL. Catabolism in chronic heart failure. *European heart journal*. 2000;21(7):521-32.
  49. Anker SD, Rauchhaus M. Insights into the pathogenesis of chronic heart failure: immune activation and cachexia. *Current opinion in cardiology*. 1999;14(3):211-6.
  50. Pocock SJ, McMurray JJ, Dobson J, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Ostergren J, Pfeffer MA, Solomon SD, Anker SD, Swedberg KB. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *European heart journal*. 2008;29(21):2641-50.
  51. Kannel WB, Pocock SJ, Wang D, Finn PV, Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, Yusuf S, Swedberg K, Michelson EL, Granger CB, McMurray JJ, Solomon SD, Investigators C. Body mass index and prognosis in patients with chronic heart failure: insights from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2007;116(6):627-36.
  52. Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, Kristianson K, Willenheimer R, Group OS. The prognostic importance of body mass index after complicated myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(1):156-8.
  53. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology? *European heart journal*. 2005;26(1):5-7.
  54. Strandberg TE, Strandberg AY, Salomaa VV, Pitkala KH, Tilvis RS, Sirola J, Miettinen TA. Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men. *European heart journal*. 2009;30(14):1720-7.

55. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, Reeder GS, Oh JK. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(3):360-7.
56. Møller JE, Søndergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1841-46.
57. Johannessen KA, Cerqueira MD, Stratton JR. Influence of myocardial infarction size on radionuclide and Doppler echocardiographic measurements of diastolic function. *The American journal of cardiology*. 1990;65(11):692-7.
58. Pipilis A, Meyer TE, Ormerod O, Flather M, Sleight P. Early and late changes in left ventricular filling after acute myocardial infarction and the effect of infarct size. *The American journal of cardiology*. 1992;70(18):1397-401.
59. Cerisano G, Bolognese L, Carrabba N, Buonamici P, Santoro GM, Antonucci D, Santini A, Moschi G, Fazzini PF. Doppler-Derived Mitral Deceleration Time An Early Strong Predictor of Left Ventricular Remodeling After Reperfused Anterior Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 1999;99:230-36.
60. Lemos de JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2001;345(14):1014-21.
61. Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2006;114(5):438-44.
62. Temporelli PL, Giannuzzi P, Nicolosi GL, Latini R, Franzosi MG, Gentile F, Tavazzi L, Maggioni AP, Gissi- Echo Substudy Investigators. Doppler-derived mitral deceleration time as a strong prognostic marker of left ventricular remodeling and survival after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 echo substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(9):1646-53.
63. Planer D, Mehran R, Witzenbichler B, Guagliumi G, Peruga JZ, Brodie BR, Dudek D, Mockel M, Reyes SL, Stone GW. Prognostic utility of left ventricular end-diastolic pressure in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*. 2011;108(8):1068-74.
64. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Karmaliotis D, Kosmidou I, Boundy K, Rahman A, Pinto DS, Aroesty JM, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Gibson CM, Group TS. Association of epicardial and tissue-level reperfusion with left ventricular end-diastolic pressures in ST-elevation myocardial infarction. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2004;17(3):177-84.
65. Biasucci LM, Liuzzo G, Crea F. Acute coronary syndromes: to CRP or not to CRP? *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(18):1500; author reply -1.
66. De Servi S, Mariani M, Mariani G, Mazzone A. C-reactive protein increase in unstable coronary disease cause or effect? *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(8):1496-502.
67. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Yoshikawa J. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(10):1594-9.
68. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102(18):2165-8.
69. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000;20(9):2094-9.
70. Foussas SG, Zairis MN, Lyras AG, Patsourakos NG, Tsirimpis VG, Katsaros K, Beldekos DJ, Handanis SM, Mytas DZ, Karidis KS, Tselioti PG, Prekates AA, Ambrose JA. Early prognostic usefulness of C-reactive protein added to the Thrombolysis In Myocardial Infarction risk score in acute coronary syndromes. *The American journal of cardiology*. 2005;96(4):533-7.
71. Ortolani P, Marzocchi A, Marrozzini C, Palmerini T, Saia F, Taglieri N, Baldazzi F, Silenzi S, Bacchi-Reggiani ML, Guastaroba P, Grilli R, Branzi A. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *European heart journal*. 2008;29(10):1241-9.
72. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4):37-42.
73. Gibson CM, Pinto DS, Murphy SA, Morrow DA, Hobbach HP, Wiviott SD, Giugliano RP, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E, Group TS. TIMI Association of creatine and creatine clearance on presentation in acute myocardial infarction with subsequent mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(9):1535-43.

74. Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes DR, Berger PB. The impact of renal insufficiency in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(7):1113-9.
75. Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(19):1527-39.
76. Bongartz LG, Cramer MJ, Doevendans PA, Joles JA, Braam B. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited'. *European heart journal*. 2005;26(1):11-7.
77. Kanani PM, Sinkey CA, Browning RL, Allaman M, Knapp HR, Haynes WG. Role of Oxidant Stress in Endothelial Dysfunction Produced by Experimental Hyperhomocyst(e)inemia in Humans. *Circulation*. 1999;100(11):1161-8.
78. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of Renal Insufficiency with Treatment and Outcomes after Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Annals of internal medicine*. 2002;137(7):555-62.
79. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Piñero G, Avezum A, Gulba D, Esteban J, Gore JM, Johnson J, Gurfinkel EP, GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart*. 2003;89(9):1003-8.
80. Majidi M, Kosinski AS, Al-Khatib SM, Lemmert ME, Smolders L, van Weert A, Reiber JH, Tzivoni D, Bar FW, Wellens HJ, Gorgels AP, Krucoff MW. Reperfusion ventricular arrhythmia 'bursts' in TIMI 3 flow restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2008;10(8):988-97.
81. Newby KH, Thompson TJ, Stebbins A, Topol EJ, Califf RM, Natale A. Sustained ventricular arrhythmias in patients receiving thrombolytic therapy. *Circulation*. 1998;98(23):2567-73.
82. Piccini JP, Berger JS, Brown DL. Early sustained ventricular arrhythmias complicating acute myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 2008;121(9):797-804.
83. Hansen DE, Craig CS, Hondeghem LM. Stretch-induced arrhythmias in the isolated canine ventricle. Evidence for the importance of mechanoelectrical feedback. *Circulation*. 1990;81(3):1094-105.
84. Sogaard P, Gøtzsche CO, Ravkilde J, Nørgaard A, Thygesen K. Ventricular arrhythmias in the acute and chronic phases after acute myocardial infarction. Effect of intervention with captopril. *Circulation*. 1994; 90(1):101-7.
85. Apex Ami Investigators, Armstrong PW, Granger CB, Adams PX, Hamm C, Holmes D, Jr., O'Neill WW, Todaro TG, Vahanian A, Van de Werf F. Pexelizumab for acute ST-elevation myocardial infarction in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *Jama*. 2007;297(1):43-51.
86. Mehta RH, Starr AZ, Lopes RD, Hochman JS, Widimsky P, Pieper KS, Armstrong PW, Granger CB, Apex Ami Investigators. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Jama*. 2009;301(17):1779-89.
87. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tchong JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2007;28(14):1709-16.
88. Grines CL, Cox DA, Stone GW, Garcia E, Mattos LA, Giambartolomei A, Brodie BR, Madonna O, Eijgelshoven M, Lansky AJ, O'Neill WW, Morice MC. Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341(26):1949-56.
89. Yamada DM, Topol EJ. Importance of microembolization and inflammation in atherosclerotic heart disease. *American heart journal*. 2000;140(6 Suppl):90-102.
90. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*. 2004;109(21 Suppl 1):II27-33.
91. Willerson JT. Systemic and local inflammation in patients with unstable atherosclerotic plaques. *Progress in cardiovascular diseases*. 2002;44(6):469-78.
92. Malenka DJ, Leavitt BJ, Hearne MJ, Robb JF, Baribeau YR, Ryan TJ, Helm RE, Kellett MA, Dauerman HL, Dacey LJ, Silver MT, VerLee PN, Weldner PW, Hettleman BD, Olmstead EM, Piper WD, O'Connor GT, Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Comparing long-term survival of patients with multivessel coronary disease after CABG or PCI: analysis of BARI-like patients in northern New England. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I371-6.

93. Li Y, Zheng Z, Xu B, Zhang S, Li W, Gao R, Hu S. Comparison of drug-eluting stents and coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary disease: three-year follow-up results from a single institution. *Circulation*. 2009;119(15):2040-50.
94. Park DW, Yun SC, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Hong MK, Kim JJ, Choo SJ, Song H, Chung CH, Lee JW, Park SW, Park SJ. Long-term mortality after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent implantation versus coronary artery bypass surgery for the treatment of multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2008;117(16):2079-86.
95. Moreno R, Garcia E, Soriano J, Abeytua M, Lopez de Sa E, Acosta J, Peerez de Isla L, Rubio R, Lopez-Sendon JL. Early coronary angioplasty for acute myocardial infarction: predictors of poor outcome in a non-selected population. *The Journal of invasive cardiology*. 2001;13(3):202-10.
96. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Jr., Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Jneid H, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP, Jacobs AK. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):2022-60.
97. Hamm CW, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und K. Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung. *Z Kardiologie*. 2004;93(1):72-90.
98. Chan MY, Sun JL, Newby LK, Shaw LK, Lin M, Peterson ED, Califf RM, Kong DF, Roe MT. Long-term mortality of patients undergoing cardiac catheterization for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(24):3110-7.
99. Rasoul S, Ottervanger JP, Dambrink JH, de Boer MJ, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, Suryapranata H, van 't Hof AW. Are patients with non-ST elevation myocardial infarction undertreated? *BMC cardiovascular disorders*. 2007;7:8.
100. Roe MT, Parsons LS, Pollack CV, Canto JG, Barron HV, Every NR, Rogers WJ, Peterson ED, National Registry of Myocardial Infarction Investigators. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Archives of internal medicine*. 2005;165(14):1630-6.
101. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *European heart journal*. 2005;26(1):18-26.
102. Killip T, 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *The American journal of cardiology*. 1967;20(4):457-64.
103. Thielmann M, Leyh R, Massoudy P, Neuhauser M, Aleksic I, Kamler M, Herold U, Piotrowski J, Jakob H. Prognostic significance of multiple previous percutaneous coronary interventions in patients undergoing elective coronary artery bypass surgery. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I441-7.
104. Kleiman NS, White HD, Ohman EM, Ross AM, Woodlief LH, Califf RM, Holmes DR, Bates E, Pfisterer M, Vahanian A, et al. Mortality within 24 hours of thrombolysis for myocardial infarction. The importance of early reperfusion. The GUSTO Investigators, Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *Circulation*. 1994;90(6):2658-65.
105. van 't Hof AW, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JC, Boer de MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6.
106. Braunwald E. Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? *Circulation*. 1989;79(2):441-4.
107. Stadius ML, Davis K, Maynard C, Ritchie JL, Kennedy JW. Risk stratification for 1 year survival based on characteristics identified in the early hours of acute myocardial infarction. The Western Washington Intracoronary Streptokinase Trial. *Circulation*. 1986;74(4):703-11.
108. Hochman JS, Choo H. Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation*. 1987;75(1):299-306.
109. Kim CB, Braunwald E. Potential benefits of late reperfusion of infarcted myocardium. The open artery hypothesis. *Circulation*. 1993;88(5):2426-36.
110. Calkins H, Maughan WL, Weisman HF, Sugiura S, Sagawa K, Levine JH. Effect of acute volume load on refractoriness and arrhythmia development in isolated, chronically infarcted canine hearts. *Circulation*. 1989;79(3):687-97.
111. Relman AS. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *The New England journal of medicine*. 1985;312(14):932-6.
112. Brener SJ, Moliterno DJ, Aylward PE, van't Hof AW, Ruzyllo W, O'Neill WW, Hamm CW, Westerhout CM, Granger CB, Armstrong PW, Investigators A-A. Reperfusion after primary angioplasty for ST-

- elevation myocardial infarction: predictors of success and relationship to clinical outcomes in the APEX-AMI angiographic study. *European heart journal*. 2008;29(9):1127-35.
113. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.
  114. Flameng W, Lesaffre E, Vanhaecke J. Determinants of infarct size in non-human primates. *Basic research in cardiology*. 1990;85(4):392-403.
  115. Clements IP, Christian TF, Higano ST, Gibbons RJ, Gersh BJ. Residual flow to the infarct zone as a determinant of infarct size after direct angioplasty. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1527-33.
  116. Ndrepepa G, Kastrati A, Schwaiger M, Mehilli J, Markwardt C, Dibra A, Dirschinger J, Schömig A. Relationship between residual blood flow in the infarct-related artery and scintigraphic infarct size, myocardial salvage, and functional recovery in patients with acute myocardial infarction. *J Nucl Med*. 2005;46(11):1782-8.
  117. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP, de Boer MJ, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Suryapranata H. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. *European heart journal*. 2002;23(14):1112-7.
  118. Stone GW, Cox D, Garcia E, Brodie BR, Morice MC, Griffin J, Mattos L, Lansky AJ, O'Neill WW, Grines CL. Normal Flow (TIMI-3) Before Mechanical Reperfusion Therapy Is an Independent Determinant of Survival in Acute Myocardial Infarction: Analysis From the Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Trials. *Circulation*. 2001;104(6):636-41.
  119. Lee CW, Hong MK, Lee JH, Yang HS, Kim JJ, Park SW, Park SJ. Determinants and prognostic significance of spontaneous coronary recanalization in acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2001;87(8):951-4.
  120. Rupprecht HJ. Facilitated PCI: did the concept fail? *Herz*. 2008;33(2):143-7.
  121. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Halasyamani LK, Hochman JS, Krumholz HM, Lamas GA, Mullany CJ, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC, Jr., Writing Committee M, Anbe DT, Kushner FG, Ornato JP, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Halperin JL, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B, Tarkington LG, Yancy CW. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*. 2008;117(2):296-329.
  122. Ross AM, Coyne KS, Reiner JS, Greenhouse SW, Fink C, Frey A, Moreyra E, Traboulsi M, Racine N, Riba AL, Thompson MA, Rohrbeck S, Lundergan CF. A randomized trial comparing primary angioplasty with a strategy of short-acting thrombolysis and immediate planned rescue angioplasty in acute myocardial infarction: the PACT trial. PACT investigators. Plasminogen-activator Angioplasty Compatibility Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(7):1954-62.
  123. Brodie BR, Stuckey TD, Hansen C, Muncy D. Benefit of coronary reperfusion before intervention on outcomes after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2000;85(1):13-8.
  124. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Lee KL. Insights derived from the thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;12(6 Suppl A):24A-31A.
  125. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(1):1-10.
  126. Stadius ML. Angiographic monitoring of reperfusion therapy for acute myocardial infarction. TIMI grade 3 perfusion is the goal. *Circulation*. 1993;87(6):2055-7.
  127. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation*. 1993;87(6):1829-39.
  128. Mathey DG, Kuck KH, Tilsner V, Kribber HJ, Bleifeld W. Non surgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation*. 1981;63(3):489-97.
  129. Rogers WJ, Mantle JA, Hood WP, Baxley WA, Whitlow PL, Reeves RC, Soto B. Prospective randomized trial of intravenous and intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1983;68(5):1051-61.



130. Braunwald E, The TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. The TIMI Research Group. *Jama*. 1988;260(19):2849-58.
131. Califf RM, Topol EJ, George BS, Boswick JM, Lee KL, Stump D, Dillon J, Abbottsmith C, Candela RJ, Kereiakes DJ, et al. Characteristics and outcome of patients in whom reperfusion with intravenous tissue-type plasminogen activator fails: results of the Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) I trial. *Circulation*. 1988;77(5):1090-9.
132. Topol EJ, Califf RM, Kereiakes DJ, George BS. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987;10(5 Suppl B):65B-74B.
133. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Abbottsmith CW, Candela RJ, Lee KL, Pitt B, Stack RS, O'Neill WW. A randomized trial of immediate versus delayed elective angioplasty after intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1987;317(10):581-8.
134. Topol EJ, Morris DC, Smalling RW, Schumacher RR, Taylor CR, Nishikawa A, Liberman HA, Collen D, Tufte ME, Grossbard EB, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of a new form of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator (activase) in acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987;9(6):1205-13.
135. Topol EJ, Califf RM, George BS, Kereiakes DJ, Rothbaum D, Candela RJ, Abbottsmith CW, Pinkerton CA, Stump DC, Collen D, et al. Coronary arterial thrombolysis with combined infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator and urokinase in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1988;77(5):1100-7.
136. Van de Werf F, Arnold AE. Intravenous tissue plasminogen activator and size of infarct, left ventricular function, and survival in acute myocardial infarction. *Bmj*. 1988;297(6660):1374-9.
137. Anderson JL, Rothbard RL, Hackworthy RA, Sorensen SG, Fitzpatrick PG, Dahl CF, Hagan AD, Browne KF, Symkowiak GP, Menlove RL, et al. Multicenter reperfusion trial of intravenous anisoylated plasminogen streptokinase activator complex (APSAC) in acute myocardial infarction: controlled comparison with intracoronary streptokinase. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;11(6):1153-63.
138. Grines CL, Browne KF, Marco J, Rothbaum D, Stone GW, O'Keefe J, Overlie P, Donohue B, Chelliah N, Timmis GC, et al. A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *The New England journal of medicine*. 1993;328(10):673-9.
139. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Fritz JK. Western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1983;309(24):1477-82.
140. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;21(6):1391-5.
141. Simes RJ, Topol EJ, Holmes DR, Jr., White HD, Rutsch WR, Vahanian A, Simoons ML, Morris D, Betriu A, Califf RM, et al. Link between the angiographic substudy and mortality outcomes in a large randomized trial of myocardial reperfusion. Importance of early and complete infarct artery reperfusion. GUSTO-I Investigators. *Circulation*. 1995;91(7):1923-8.
142. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *The New England journal of medicine*. 1993;329(22):1615-22.
143. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, Christenson RH, Mahaffey KW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Krucoff MW. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):9-18.
144. Lenderink T, Simoons ML, Van Es GA, Van de Werf F, Verstraete M, Arnold AE. Benefit of thrombolytic therapy is sustained throughout five years and is related to TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 flow at discharge. The European Cooperative Study Group. *Circulation*. 1995;92(5):1110-6.
145. Anderson JL, Karagounis LA, Califf RM. Metaanalysis of five reported studies on the relation of early coronary patency grades with mortality and outcomes after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 1996;78(1):1-8.
146. De Luca G, Suryapranata H, van 't Hof AW, de Boer MJ, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosselink AT, Ottervanger JP, Zijlstra F. Prognostic assessment of patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty: implications for early discharge. *Circulation*. 2004;109(22):2737-43.
147. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, Grines CL, Tchong JE, Garcia E, Cox DA, Turco M, Stuckey TD, Na Y, Lansky AJ, Gersh BJ, O'Neill WW, Mehran R, Stone GW. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;45(9):1397-405.

148. Ndrepepa G, Mehilli J, Schulz S, Iijima R, Keta D, Byrne RA, Pache J, Seyfarth M, Schomig A, Kastrati A. Prognostic significance of epicardial blood flow before and after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(7):512-7.
149. Gibson CM, Murphy S, Menown IB, Sequeira RF, Greene R, Van de Werf F, Schweiger MJ, Ghali M, Frey MJ, Ryan KA, Marble SJ, Giugliano RP, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Determinants of coronary blood flow after thrombolytic administration. TIMI Study Group. *Thrombolysis in Myocardial Infarction*. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34(5):1403-12.
150. De Luca G, Ernst N, Zijlstra F, van 't Hof AW, Hoorntje JC, Dambrink JH, Gosslink AT, de Boer MJ, Suryapranata H. Preprocedural TIMI flow and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(8):1363-7.
151. French JK, Ellis CJ, Webber BJ, Williams BF, Amos DJ, Ramanathan K, Whitlock RM, White HD. Abnormal coronary flow in infarct arteries 1 year after myocardial infarction is predicted at 4 weeks by corrected Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) frame count and stenosis severity. *The American journal of cardiology*. 1998;81(6):665-71.
152. French JK, Ellis CJ, White HD. The corrected TIMI frame count. The new gold standard? *Australian and New Zealand journal of medicine*. 1998;28(4):569-73.
153. Amos DJ, French JK, Andrews J, Ashton NG, Williams BF, Whitlock RM, Manda SO, White HD. Corrected TIMI frame counts correlate with stenosis severity and infarct zone wall motion after thrombolytic therapy. *American heart journal*. 2001;141(4):586-91.
154. Gibson CM, Murphy SA, Rizzo MJ, Ryan KA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Van de Werf F, Braunwald E. Relationship between TIMI frame count and clinical outcomes after thrombolytic administration. *Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) Study Group*. *Circulation*. 1999;99(15):1945-50.
155. French JK, Hyde TA, Straznicki IT, Andrews J, Lund M, Amos DJ, Zambanini A, Ellis CJ, Webber BJ, McLaughlin SC, Whitlock RM, Manda SO, Patel H, White HD. Relationship between corrected TIMI frame counts at three weeks and late survival after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(6):1516-24.
156. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E, Group TS. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(16):1909-13.
157. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S, Pfeffer MA, Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112(24):3738-44.
158. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb H, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993;87(6 Suppl):VI5-16.
159. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *The New England journal of medicine*. 1997;336(8):525-33.
160. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009;119(24):3070-7.
161. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, Portnay EL, Marshalko SJ, Radford MJ, Krumholz HM. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):736-42.
162. Adamopoulos C, Zannad F, Fay R, Mebazaa A, Cohen-Solal A, Guize L, Juilliere Y, Alla F. Ejection fraction and blood pressure are important and interactive predictors of 4-week mortality in severe acute heart failure. *European journal of heart failure*. 2007;9(9):935-41.
163. Burns RJ, Gibbons RJ, Yi Q, Roberts RS, Miller TD, Schaer GL, Anderson JL, Yusuf S, Core Study Investigators. The relationships of left ventricular ejection fraction, end-systolic volume index and infarct size to six-month mortality after hospital discharge following myocardial infarction treated by thrombolysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(1):30-6.
164. Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, Takagi A, Nagashima M, Yamauchi T, Tsurumi Y, Koyanagi R, Kasanuki H, Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction- II Investigators. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HIJAMI-II registry. *Heart*. 2009;95(3):216-20.
165. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*. 1986;1(8478):397-402.

166. Passamani E, Hodges M, Herman M, Grose R, Chaitman B, Rogers W, Forman S, Terrin M, Knatterud G, Robertson T, et al. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) phase II pilot study: tissue plasminogen activator followed by percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology*. 1987;10(5 Suppl B):51B-64B.
167. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1988;2(8607):349-60.
168. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990;336(8707):65-71.
169. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1992;339(8796):753-70.
170. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *The New England journal of medicine*. 1993;329(10):673-82.
171. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, Sequeira RF, Leya F, Kirshenbaum JM, Magorien RD, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(7):1602-10.
172. Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, Sen S, Limbourg P, Forycki F, Habib G, Feldman R, Hohnloser S, Seals A. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction. RAPID Investigators. *Circulation*. 1995;91(11):2725-32.
173. Bode C, Smalling RW, Berg G, Burnett C, Lorch G, Kalbfleisch JM, Chernoff R, Christie LG, Feldman RL, Seals AA, Weaver WD. Randomized comparison of coronary thrombolysis achieved with double-bolus reteplase (recombinant plasminogen activator) and front-loaded, accelerated alteplase (recombinant tissue plasminogen activator) in patients with acute myocardial infarction. The RAPID II Investigators. *Circulation*. 1996;94(5):891-8.
174. The European Myocardial Infarction Project Group. Prehospital thrombolytic therapy in patients with suspected acute myocardial infarction. The European Myocardial Infarction Project Group. *The New England journal of medicine*. 1993;329(6):383-9.
175. Group FTTFC. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet*. 1994;343(8893):311-22.
176. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1(8058):263.
177. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, Johnson WL, Jr., McCallister BD, Gura GM, Jr., Conn RC, Crockett JE. Percutaneous transluminal coronary angioplasty with and without thrombolytic therapy for treatment of acute myocardial infarction. *American heart journal*. 1983;106(5 Pt 1):965-73.
178. Topol EJ, Eha JE, Brin KP, Shapiro EP, Weiss JL, Riegel MB, Gottlieb SO, Brinker JA. Applicability of percutaneous transluminal coronary angioplasty to patients with recombinant tissue plasminogen activator mediated thrombolysis. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1985;11(4):337-48.
179. The TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. *Jama*. 1988;260(19):2849-58.
180. Assessment of the Safety, Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention investigators. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet*. 2006;367(9510):569-78.
181. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J, Peruga JZ, Kosmider M, Katz O, Neunteufl T, Jorgova J, Dorobantu M, Grinfeld L, Armstrong P, Brodie BR, Herrmann HC, Montalescot G, Neumann FJ, Effron MB, Barnathan ES, Topol EJ, Investigators F. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2008;358(21):2205-17.
182. Kennedy JW, Ritchie JL, Davis KB, Stadius ML, Maynard C, Fritz JK. The western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. A 12-month follow-up report. *The New England journal of medicine*. 1985;312(17):1073-8.
183. Gibbons RJ, Holmes DR, Reeder GS, Bailey KR, Hopfenspirger MR, Gersh BJ. Immediate angioplasty compared with the administration of a thrombolytic agent followed by conservative treatment for myocardial

- infarction. The Mayo Coronary Care Unit and Catheterization Laboratory Groups. The New England journal of medicine. 1993;328(10):685-91.
184. O'Neill WW, Brodie BR, Ivanhoe R, Knopf W, Taylor G, O'Keefe J, Grines CL, Weintraub R, Sickinger BG, Berdan LG, et al. Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (the Primary Angioplasty Registry). The American journal of cardiology. 1994;73(9):627-34.
  185. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators. A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. . The New England journal of medicine. 1997;336(23):1621-8.
  186. Every NR, Parsons LS, Hlatky M, Martin JS, Weaver WD. A comparison of thrombolytic therapy with primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. Myocardial Infarction Triage and Intervention Investigators. The New England journal of medicine. 1996;335(17):1253-60.
  187. Hamm CW, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung. Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). 1: ACS without persistent ST segment elevations. Z Kardiologie. 2004;93(1):72-90.
  188. Hamm CW. Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation. Z Kardiologie. 2004;93(4):324-41.
  189. Bonzel T, Erbel R, Hamm CW, Levenson B, Neumann FJ, Rupprecht HJ, Zahn R. Percutaneous coronary interventions (PCI). Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society. 2008;97(8):513-47.
  190. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schachinger V, Terres W, Voelker W. Diagnostische Herzkatheterisierung. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society. 2008;97(8):475-512.
  191. Siemens AG. Operator Manual ACOM.PC 5.0 and higher. 2003.
  192. Sandler H, Dodge HT. The use of single plane angiocardigrams for the calculation of left ventricular volume in man. American heart journal. 1968;75(3):325-34.
  193. Reiber JH, Viddeleer AR, Koning G, Schalijs MJ, Lange PE. Left ventricular regression equations from single plane cine and digital X-ray ventriculograms revisited. International journal of cardiac imaging. 1996;12(2):69-78.
  194. Akasaka T, Yoshida K, Kawamoto T, Kaji S, Ueda Y, Yamamuro A, Takagi T, Hozumi T. Relation of phasic coronary flow velocity characteristics with TIMI perfusion grade and myocardial recovery after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty and rescue stenting. Circulation. 2000;101(20):2361-7.
  195. Schendera CFG. Regressionsanalyse mit SPSS. München: Oldenbourg; 2008. 466 p.
  196. Kleinbaum DG, Klein M. Survival Analysis: A Self-Learning Text. New York: Springer; 2005. 590 p.
  197. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association. 1958;53(282):457-81.
  198. Bühl A, Zöfel P. SPSS 12 Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows. 9., überarb. und erw. Aufl. ed. München: Pearson Studium; 2005. 744 p.
  199. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological). 1972;34(2):187-220.
  200. Windeler J. Prognosis - what does the clinician associate with this notion? Statistics in medicine. 2000;19(4):425-30.
  201. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? Statistics in medicine. 2000;19(4):453-73.
  202. Schendera CFG. Datenqualität mit SPSS. München: Oldenbourg; 2007. 472 p.
  203. Muehe R, Ring C, Ziegler C. Entwicklung und Validierung von Prognosemodellen auf Basis der logistischen Regression. Aachen: Shaker; 2005. 224 p.
  204. Harrell FE. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis. New York: Springer; 2001. 596 p.
  205. Rasch D, Herrendörfer G, Bock J, Victor N, Guinard V. Verfahrensbibliothek. Versuchsplanung und -auswertung. Band 1. München: Oldenbourg; 1996. 940 p.
  206. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley and Sons Inc.; 2000. 375 p.
  207. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. Journal of clinical epidemiology. 1996;49(12):1373-9.
  208. Pregibon D. Logistic regression diagnostics. The Annals of Statistics. 1981;9(4):705-24.
  209. Barnett T, Lewis T. Outliers in statistical data. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1994. 604 p.
  210. Hartung J, Elpelt B, Klösener KH. Statistik: Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. München: Oldenbourg; 1999. 975 p.

211. Cohen J, Cohen P, West SG, Aiken LS. Applied Multiple Regression/Correlation Analysis for the Behavioral Sciences. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates; 2003. 703 p.
212. Mahalanobis PC. On the generalized distance in statistics. Proceedings of the National Institute of Sciences of India. 1936;2(1):49-55.
213. Chatterjee S, Price B. Praxis der Regressionsanalyse. München: Oldenbourg; 1995. 316 p.
214. Bollen KA, Jackman RW. Regression Diagnostics: An Expository Treatment of Outliers and Influential Cases. Sociological Methods & Research. 1985;13( 4):510-42.
215. Pedhazur EJ. Multiple Regression in Behavioral Research: Explanation and Prediction. New York: Wadsworth Thomson Learning; 1997. 1072 p.
216. Freund RJ, Little RC. SAS System for regression. New York: John Wiley & Sons Inc; 2000. 256 p.
217. Belsey DA. Conditioning Diagnostics: Collinearity and Weak Data in Regression. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1991. 396 p.
218. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical Methods in Medical Research. Malden: Blackwell Science Ltd; 2002. 795 p.
219. Myers RH. Classical and modern regression. Boston: PWS and Kent Publishing Company Inc.; 1997. 488 p.
220. Peng CYJ, Harwell M, Liou SM, Ehman LH. Advances in Missing Data Methods and Implications for Educational Research. In: Sawilowsky S, editor. Real data analysis (Quantitative Methods in Education and the Behavioral Science). New York: Information Age Publishing; 2006. p. 31-78.
221. Wirtz M. On the problem of missing data: How to identify and reduce the impact of missing data on findings of data analysis. Die Rehabilitation. 2004;43(2):109-15.
222. Little RJA, Rubin DB. Statistical analysis with missing data. New York: Wiley-Interscience; 2002. 408 p.
223. Igl W. Behandlung von fehlenden Werten mit Multipler Imputation. 13  
Rehabilitationswissenschaftliches Kolloquium - Selbstkompetenz: Weg und Ziel der Rehabilitation; Düsseldorf: Rehabilitationswissenschaftlicher Forschungsverbund Bayern; 2004.
224. Hedecker D, Gibson RD. Application of random-effects pattern-mixture models for missing data in longitudinal studies. Psychological Methods. 1997;2(1):64-78.
225. Vach W. Some issues in estimating the effect of prognostic factors from incomplete covariate data. Statistics in medicine. 1997;16(1-3):57-72.
226. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. Statistics in medicine. 1996;15(4):361-87.
227. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. Cancer. 1950;3(1):32-5.
228. ACOMED statistik. Cut-Off-Werte [website]. 2015 [updated 03.01.2015].
229. Bogaty P, Boyer L, Simard S, Dauwe F, Dupuis R, Verret B, Huynh T, Bertrand F, Dagenais GR, Brophy JM. Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(24):2339-46.
230. Rothmann KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. New York: Lippincott-Raven; 1998. 737 p.
231. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. Journal of clinical epidemiology. 1996;49(8):907-16.
232. Mantel N. Why stepdown procedures in variable selection. Technometrics. 1970;12(6):621-25.
233. Maier SKG, Thiele H, Zahn R, Seifried P, Naber CK, Scholz KH, von Scheidt W. Empfehlungen zur Organisation von Herzinfarktnetzwerken. Der Kardiologe. 2014;8(1):36-44.
234. Dodge JT, Rizzo M, Nykiel M, Altmann J, Hobkirk K, Brennan M, Gibson CM. Impact of injection rate on the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial frame count. The American journal of cardiology. 1998;81(10):1268-70.
235. Abaci A, Oguzhan A, Eryol NK, Ergin A. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial frame count and its reproducibility. Circulation. 1999;100(22):2219-23.
236. Ivanc TB, Crowe TD, Balazs EM, Debowey DL, Ellis SG. Reproducibility of the corrected TIMI frame count in angiograms of MI patients receiving thrombolysis. Journal of the American College of Cardiology. 1998 31(2s1):11-2.
237. Uren NG, Crake T, Lefroy DC, de Silva R, Davies GJ, Maseri A. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. The New England journal of medicine. 1994;331(4):222-7.
238. Ziegler A, Lange S, Bender R. Survival analysis: Cox regression. Deutsche medizinische Wochenschrift. 2007;132 Suppl 1:e42-4.
239. Perneger TV. What's wrong with Bonferroni adjustments. Bmj. 1998;316(7139):1236-8.

240. Sonnenberg A. Bonferroni-Holm sequential test procedure. *Zeitschrift für Gastroenterologie*. 1985;23(12):703-4.
241. Belsley DA, Kuh E, Welsch RE. *Regression Diagnostics: Identifying influential data and sources of collinearity*. New York: John Wiley & Sons Inc; 1980. 310 p.
242. Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building. *Statistics in medicine*. 2007;26(30):5512-28.
243. Klein JP, Moeschberger ML. *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data* New York: Springer; 2003. 538 p.
244. Kuss O. Global goodness-of-fit tests in logistic regression with sparse data. *Statistics in medicine*. 2002;21(24):3789-801.
245. Efron B, Tibshirani RJ. *An introduction to the bootstrap*. New York: Chapman & Hall; 1993. 456 p.
246. Disegni E, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Zion M, Boyko V, Behar S. The predictive value of admission heart rate on mortality in patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipine Trial. *Journal of clinical epidemiology*. 1995;48(10):1197-205.
247. Mielniczuk LM, Lamas GA, Flaker GC, Mitchell G, Smith SC, Gersh BJ, Solomon SD, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Pfeffer MA. Left ventricular end-diastolic pressure and risk of subsequent heart failure in patients following an acute myocardial infarction. *Congestive heart failure*. 2007;13(4):209-14.
248. Kurowski V, Hartmann F, Killermann DP, Giannitsis E, Wiegand UK, Frey N, Müller-Bardorff M, Richardt G, Katus HA. Prognostic significance of admission cardiac troponin T in patients treated successfully with direct percutaneous interventions for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Critical care medicine*. 2002;30(10):2229-35.
249. Bartelsen FM, Rehpenning W, Harm K, Runge M, Mathey DG. Kinetics of serum creatine kinase and creatine kinase-MB after intracoronary thrombolysis. *Klinische Wochenschrift*. 1985;63(11):499-504.
250. Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time-activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation*. 1993;87(5):1542-50.
251. Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yamamoto T, Yoshioka M, Yano K. Prognostic significance of time-delay to peak creatine kinase after direct percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction patients. *International heart journal*. 2005;46(5):771-81.
252. Silber H, Ovsyshcher I, Hausmann MJ, Katz A, Gilutz H. The prognostic importance of two easily obtainable noninvasive markers after intravenous thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Israel journal of medical sciences*. 1993;29(5):268-72.
253. Mohanlal RW, Mauve I, Zoet AC, van der Laarse A. Reperfusion induced enzyme release: washout effect or manifestation of reperfusion damage? *Cardiovascular research*. 1988;22(9):603-10.
254. Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Seibaek M, Burchardt H, Nielsen OW, Kober L, group Ds. A history of arterial hypertension does not affect mortality in patients hospitalised with congestive heart failure. *Heart*. 2006;92(10):1430-3.
255. Gustafsson F, Kober L, Torp-Pedersen C, Hildebrandt P, Ottesen MM, Sonne B, Carlsen J. Long-term prognosis after acute myocardial infarction in patients with a history of arterial hypertension. TRACE study group. *European heart journal*. 1998;19(4):588-94.
256. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, Tavel HM, Masoudi FA, Margolis KL, O'Connor PJ, Selby JV, Ho PM. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*. 2012;125(13):1635-42.
257. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Archives of internal medicine*. 2003;163(19):2345-53.
258. Hofsten DE, Wachtell K, Lund B, Molgaard H, Egstrup K. Prevalence and prognostic implications of non-sustained ventricular tachycardia in ST-segment elevation myocardial infarction after revascularization with either fibrinolysis or primary angioplasty. *European heart journal*. 2007;28(4):407-14.
259. Mehta RH, Harjai KJ, Grines L, Stone GW, Boura J, Cox D, O'Neill W, Grines CL, Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Investigators. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(10):1765-72.
260. Varela-Roman A, Grigorian Shamagian L, Barge Caballero E, Mazon Ramos P, Rigueiro Veloso P, Gonzalez-Juanatey JR. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year study. *European journal of heart failure*. 2005;7(5):859-64.

261. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., Chavey WE, 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jr., Writing Group M, Accf/Aha Task Force M. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123(18):426-579.
262. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S, Timacs Investigators. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2009;360(21):2165-75.
263. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators, Moller JE, Whalley GA, Dini FL, Doughty RN, Gamble GD, Klein AL, Quintana M, Yu CM. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117(20):2591-8.
264. Shah A, Wagner GS, Granger CB, O'Connor CM, Green CL, Trollinger KM, Califf RM, Krucoff MW. Prognostic implications of TIMI flow grade in the infarct related artery compared with continuous 12-lead ST-segment resolution analysis. Reexamining the "gold standard" for myocardial reperfusion assessment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;35(3):666-72.
265. The Paradigm Investigators. Combining thrombolysis with the platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor lamifiban: results of the Platelet Aggregation Receptor Antagonist Dose Investigation and Reperfusion Gain in Myocardial Infarction (PARADIGM) trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(7):2003-10.
266. Neumann FJ, Blasini R, Schmitt C, Alt E, Dirschinger J, Gawaz M, Kastrati A, Schomig A. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98(24):2695-701.
267. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, Masuyama T, Kitabatake A, Minamino T. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(5):1699-705.
268. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *The Journal of clinical investigation*. 1974;54(6):1496-508.
269. Przyklenk K, Kloner RA. "Reperfusion injury" by oxygen-derived free radicals? Effect of superoxide dismutase plus catalase, given at the time of reperfusion, on myocardial infarct size, contractile function, coronary microvasculature, and regional myocardial blood flow. *Circulation research*. 1989;64(1):86-96.
270. Ito H, Okamura A, Iwakura K, Masuyama T, Hori M, Takiuchi S, Negoro S, Nakatsuchi Y, Taniyama Y, Higashino Y, Fujii K, Minamino T. Myocardial perfusion patterns related to thrombolysis in myocardial infarction perfusion grades after coronary angioplasty in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *Circulation*. 1996;93(11):1993-9.
271. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ, McCabe CH, Van De Werf F, Braunwald E. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation*. 2000;101(2):125-30.
272. Dieker HJ, Liem SS, El Aidi H, van Grunsven P, Aengevaeren WR, Brouwer MA, Verheugt FW. Pre-hospital triage for primary angioplasty: direct referral to the intervention center versus interhospital transport. *JACC Cardiovascular interventions*. 2010;3(7):705-11.
273. Kampinga MA, Nijsten MW, Gu YL, Dijk WA, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Tan ES, Zijlstra F. Is the myocardial blush grade scored by the operator during primary percutaneous coronary intervention of prognostic value in patients with ST-elevation myocardial infarction in routine clinical practice? *Circulation Cardiovascular interventions*. 2010;3(3):216-23.
274. Brener SJ, Westerhout CM, Fu Y, Todaro TG, Moliterno DJ, Wagner GS, Granger CB, Armstrong PW, Investigators A-A. Contribution of angiographic and electrocardiographic parameters of reperfusion to prediction of mortality and morbidity after acute ST-elevation myocardial infarction: Insights from the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction trial. *American heart journal*. 2009;158(5):755-60.
275. Gibson CM, Murphy SA, Morrow DA, Aroesty JM, Gibbons RJ, Gourlay SG, Barron HV, Giugliano RP, Antman EM, Braunwald E. Angiographic perfusion score: an angiographic variable that integrates both epicardial and tissue level perfusion before and after facilitated percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2004;148(2):336-40.
276. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, Brachmann J, Hoffmann E, Wojciechowski D, Kornacewicz-Jach Z, Sredniawa B, Lupkovics G, Hofgartner F, Lubinski A, Rosenqvist M, Habets A, Wegscheider K, Senges J, Iris Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2009;361(15):1427-36.

277. Peterson ED, Dai D, DeLong ER, Brennan JM, Singh M, Rao SV, Shaw RE, Roe MT, Ho KK, Klein LW, Krone RJ, Weintraub WS, Brindis RG, Rumsfeld JS, Spertus JA, Participants NR. Contemporary mortality risk prediction for percutaneous coronary intervention: results from 588,398 procedures in the National Cardiovascular Data Registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(18):1923-32.
278. Bhatt DL, Ellis SG, Ivanc TB, Crowe T, Balazs E, Debowey D, Pangerl A, Chew PH. Corrected TIMI frame count does not predict 30-day adverse outcomes after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *American heart journal*. 1999;138(4 Pt 1):785-90.
279. Haager PK, Christott P, Heussen N, Lepper W, Hanrath P, Hoffmann R. Prediction of clinical outcome after mechanical revascularization in acute myocardial infarction by markers of myocardial reperfusion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(4):532-8.
280. Bellandi F, Leoncini M, Maioli M, Toso A, Gallopin M, Piero Dabizzi R. Markers of myocardial reperfusion as predictors of left ventricular function recovery in acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Clinical cardiology*. 2004;27(12):683-8.
281. Ohara Y, Hiasa Y, Takahashi T, Yamaguchi K, Ogura R, Ogata T, Yuba K, Kusunoki K, Hosokawa S, Kishi K, Ohtani R. Relation between the TIMI frame count and the degree of microvascular injury after primary coronary angioplasty in patients with acute anterior myocardial infarction. *Heart*. 2005;91(1):64-7.
282. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ, Chamber Quantification Writing Group, Guidelines ASoEs, Standards Committee, European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
283. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S, Investigators C, Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-66.
284. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Giris C, Wykrzykowska J, Dawkins KD, Serruys PW, Investigators A-I. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2010;3(4):317-26.



## Anhangsverzeichnis

Anhang 1	Tabelle 1: Übersicht Risk Scores
Anhang 2	Abstract 1: Multivariate Predictor Analysis for Adverse Outcome after PCI in Acute Myocardial Infarction: Results from a Long-Term Unicenter Follow-Up Study.
Anhang 3	Abstract 2: Risk Stratification for Patients with Diabetes Mellitus after Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction.
Anhang 4	Abstract 3: Prognostic Value of TIMI Flow Grade II in the Era of GPIIb/IIIa Antagonists in Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.
Anhang 5	Abstract 4: Prognostic Value of the Corrected TIMI frame count in the Era of Direct PCI and GPIIb/IIIa Antagonists for Patients with Acute Myocardial Infarction.
Anhang 6	Abstract 5: Prognostic Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Diabetes Status for Patients undergoing Direct PCI in Acute Myocardial Infarction.
Anhang 7	Abstract 6: STEMI vs. NSTEMI: Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Prognosis for Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.
Anhang 8	Tabelle 2: Grundcharakteristika des Patientenkollektivs
Anhang 9	Tabelle 3: Normalverteilungs- und Homoskedastizitätsanalyse quantitativer Variablen
Anhang 10	Tabelle 4: Übersicht über Voraussetzungstests der Cox Regressionsanalyse für potentielle Prädiktoren
Anhang 11	Abb. 1 – 8: Analyse der Proportionalität der Hazards quantitativer potentieller Prädiktoren im multivariaten Cox Regressionsmodell (Schönfeldplots)
Anhang 12	Abb. 9 – 20: Analyse der Proportionalität der Hazards qualitativer potentieller Prädiktoren (n = 12) im multivariaten Cox Regressionsmodell (LML-Plots)
Anhang 13	Tabelle 5: Analyse bivariater Korrelation bzw. Assoziation (Interkorrelationsanalyse) potentieller Prädiktoren
Anhang 14	Tabelle 6: Analyse dimensionsunabhängiger Multikollinearitätsmaße potentieller Prädiktoren
Anhang 15	Tabelle 7: Analyse dimensionsabhängiger Multikollinearitätsmaße potentieller Prädiktoren
Anhang 16	Tabelle 8: Analyse der Extremwerte quantitativer potentieller Prädiktoren
Anhang 17	Tabelle 9: Analyse der Variationskoeffizienten quantitativer potentieller Prädiktoren
Anhang 18	Abb. 21 – 48: Analyse einflussreicher Werte potentieller Prädiktoren im multivariaten Cox Regressionsmodell
Anhang 19	Tabelle 10: Analyse einflussreicher Werte potentieller Prädiktoren (n = 20) im multivariaten Cox Regressionsmodell (DFBETA – Residuen): Iterationsschritt 1 und 2
Anhang 20	Abb. 49 – 64: Graphische Ermittlung optimaler Cut Off Werte zur Kategorisierung quantitativer Prädiktoren mittels ROC – Analyse und Youden - Index
Anhang 21	Tabelle 11: Darstellung potentieller Prädiktoren im uni- und multivariaten Cox

	Regressionsmodell
--	-------------------

## Danksagung

*Du sollst dankbar sein für das Geringste, und du wirst würdig sein, Größeres zu empfangen.*

Thomas von Kempen (1379 – 1471), holländischer Augustinermönch und Prediger.

Dieses Zitat zu Anfang meiner Danksagung möchte ich an meinen Doktorvater Herrn Professor Hendrik Bonnemeier richten. Er hat mich in jeder Phase dieser Arbeit sowohl mit seiner Professionalität als Arzt und Wissenschaftler aber nicht minder auch mit seinem hohen Maß an persönlichem Engagement gestützt und gelehrt.

Mein weiterer Dank richtet sich an Frau Doktor Andrea Heinke und Herrn Doktor Jan Heckmann für die gemeinsame wissenschaftliche Grundlagenarbeit. Darüberhinaus möchte ich dem Team des Herzkatheterlabors der Medizinischen Klinik II UKSH, unter der damaligen Leitung von Frau Karina Schuh, für die Zurverfügungstellung des Arbeitsplatzes sowie die fachlichen und organisatorischen Ratschläge danken.

Danken möchte ich ebenfalls Frau Juliane Hardt, ehemalige Mitarbeiterin des Institutes für Sozialmedizin und Epidemiologie UKSH und dessen Leiter Herrn Professor Katalinic für die statistische Supervision.

*Zuletzt sage ich: „Danke!“ zu Euch meinen Eltern Doris und Georg Rzepka und zu Euch meinen Geschwistern Julia Ratzel und Dominik Rzepka, zu Euch meinen Kindern Eloise und Gabriel und zu Dir meiner Frau Manon dafür, dass Ihr den Weg mit mir bis zum Ende gegangen seid ...*

## Veröffentlichungen

Die folgenden Angaben stellen jeweils Erstautorenschaften dar:

- “Multivariate Predictor Analysis for Adverse Outcome after PCI in Acute Myocardial Infarction: Results from a Long-Term Unicenter Follow-Up Study.” (Anhang 2, Abstract 1)  
Postervortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2010.  
Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology, Stockholm 2010.
- “Risk Stratification for Patients with Diabetes Mellitus after Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction.” (Anhang 3, Abstract 2)  
Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2010.
- „Prognostischer Wert des TIMI II-Flusses in der Ära der direkten PCI und GPIIb/IIIa Antagonisten bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.“ (Anhang 4, Abstract 3)  
Postervortrag mit Nominierung für den **Hans-Jürgen-Bretschneider Posterpreis** auf der Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Nürnberg 2010.
- “Prognostic Value of TIMI Flow Grade II in the Era of GPIIb/IIIa Antagonists in Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.” (Anhang 4, Abstract 3)  
Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology, Paris 2011.
- “Prognostic Value of the Corrected TIMI frame count in the Era of Direct PCI and GPIIb/IIIa Antagonists for Patients with Acute Myocardial Infarction.” (Anhang 5, Abstract 4)  
Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011.  
Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology, Paris 2011.
- “Prognostic Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Diabetes Status for Patients undergoing Direct PCI in Acute Myocardial Infarction” (Anhang 6, Abstract 5)  
Vortrag mit Belegung des zweiten Platz des **Hans-Blömer Young Investigator Award** für klinische Kardiologie auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011.  
Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011.  
Postervortrag auf dem Kongress der European Society of Cardiology, Paris 2011.

- “STEMI vs. NSTEMI: Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Prognosis for Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.” (Anhang 7, Abstract 6)

Vortrag auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz und Kreislaufforschung e.V., Mannheim 2011.

## Anhang 1      Übersicht Risk Scores

			Risk Score	AHA	GUSTO-I	PREDICT	PURSUIT	TIMI - STEMI
			Jahr	1988	1995	1999	2000	2000
			Diagnose	AMI	AMI	AMI	ACS	STEMI
			Behandlung	PTCA	thrombolysis	thrombolysis	thrombolysis	thrombolysis
			Falzzahl (n-Validationset)	/	41021	6134	9461	14114
			Zeitspektrum	/	30 days mortality	6 years mortality	30 days mortality	30 days mortality
			Endpunkt	/	All cause mortality	All cause mortality	death, reinfarction	All cause mortality
Parameter		Count						
Grunddaten	Alter	12		#	#	#	#	#
	Geschlecht	2		#			#	
	Gewicht / BMI	2						#
Vorgeschichte	bek. KHK	1						
	bek. Niereninsuff.	2		#				
	Z.n. AP	3		#		#		#
	Z.n. Apoplex	1				#		
	Z.n. AMI	2				#		
	Z.n. CHF	2						
	Z.n. CABG	1				#		
Risikofaktoren	Diabetes	4				#		#
	art HTN	3				#		#
	PAVK	1				#		
	pos. Familienanam.	1						
	Hypercholest.	1						
	Nikotinabusus	1						
Aufnahme-Parameter	Noctallaufnahme	2						
	Time to treatment	2						#
	AP-Sympt. ≤ 24h	2		#		#		
	Killip / Schock / CHF	9		#	#	#	#	#
	NYHA	2						
	Blutdruck	3			#		#	#
	Herzfrequenz	4			#		#	#
	EKG-Veränderung	4				#		#
	Tnt / CK	2					#	
Aufenthalts-Parameter	Crea / CreatC / GFR	5				#		
	LVEF	3		#				
Infarktcharakteristika	MVD	3		#				
	VWI / LBBB / LAD	6		#	#			#
	TFG prä	1						
	TFG post	2						
Sonstiges				Risk Index	Charlson Comorbidity Index	CCS Score		
				PTCA-Parameter				

[illegible]

[illegible]



## Anhang 2 Abstract 1: Multivariate Predictor Analysis for Adverse Outcome after PCI in Acute Myocardial Infarction: Results from a Long-Term Unicenter Follow-Up Study

D. Rzepka<sup>1</sup>, H. Bonnemeier<sup>1</sup>, T. Demming<sup>2</sup>, B. Weidtmann<sup>3</sup>, N. Frey<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>2</sup> Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>3</sup> Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; <sup>4</sup> Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel;

**Aims:** The study was performed to evaluate predictors for mortality after primary coronary intervention in a multivariate setting.

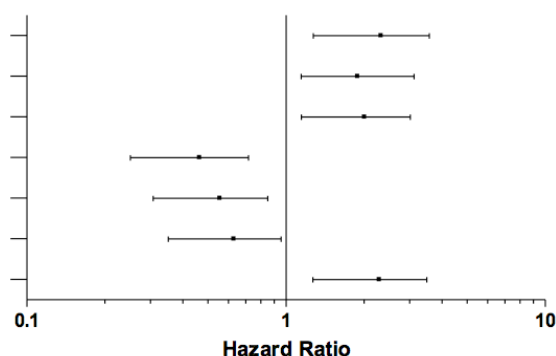
**Background:** Despite early treatment with modern strategies of coronary intervention and aftercare in myocardial infarction, the rate of adverse outcomes is still high and the patients' risk factor profile is inhomogeneous. Until now, multivariate predictor analyses to evaluate post coronary intervention mortality in a long-term follow-up setting are only available from multicenter studies. Results from a modern collective of patients in a big observational unicenter study, with standardized treatment, documentation and evaluation don't exist, so far.

**Methods:** In a nonrandomized, prospective clinical trial, we included 2309 patients who underwent emergency PCI in our cardiac catheterization laboratory because of acute myocardial infarction from 2000 to 2006. From a big range of collected data, 24 potential predictors were predefined. A follow-up was executed with a maximum follow-up time of 3195 days and a median follow-up time of 1456,5 days for the total number of patients. All-cause mortality was the primary endpoint. After a univariate Cox Proportional Hazards Regression Analysis and a Kaplan Meier Survival Analysis for each potential predictor, a multivariate best-subset proportional-hazards regression analysis was performed with all significant univariate predictors.

**Results:** In the univariate Cox Proportional Hazards Regression Analysis twelve of the 24 predefined predictors were significant for the primary end point. The best-subset proportional-hazards regression analysis revealed seven multivariate significant predictors: Patients with Killip-Classification II – IV had a 2,133 times higher risk than patients with Killip-Classification I (95 % CI 1,274 – 3,569). Patients with diabetes mellitus had a 1,890 times higher risk than patients without diabetes mellitus (95 % CI 1,145 – 3,121). Patients with CRP at admission > 8,9 mg/l had a 1,860 times higher risk than patients with CRP at admission ≤ 8,9 mg/l (1,146 – 3,016). Patients with maximum CK > 645 U/l had a 0,424 times lower risk than patients with a maximum CK ≤ 645 U/l (95 % CI 0,251 – 0,717). Patients with a BMI > 27,43 kg/m<sup>2</sup> had a 0,511 times lower risk than patients with a BMI ≤ 27,43 kg/m<sup>2</sup> (95 % CI 0,307 – 0,850). Patients with an ejection fraction (EF) > 49,2 % had a 0,580 times lower risk than patients with a EF ≤ 49,2 % (95 % CI 0,351 – 0,958). Patients aged older than 69,8 years had a 2,107 times higher risk than patients aged younger than 69,8 years (95 % CI 1,270 – 3,495).

**Conclusion:** The insights of this multivariate predictor analysis may help to better classify patients and to specify high risk collectives. Further they could help to optimize treatment procedures and aftercare in order to protect patients after PCI in myocardial infarction from cardiac death.

Multivariate Predictors:	Hazard Ratio (95% CI):	p-value:
Killip-Classification: II - IV vs. I	2,133 (1,274 - 3,569)	0,004
Diabetes: yes vs. no	1,890 (1,145 - 3,121)	0,013
CRP at admission (mg/l): > 8,9 vs. ≤ 8,9	1,860 (1,146 - 3,016)	0,012
CK maximum (U/l): > 645 vs. ≤ 645	0,424 (0,251 - 0,717)	0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ): > 27,43 vs. ≤ 27,43	0,511 (0,307 - 0,850)	0,010
EF (%): > 49,2 vs. ≤ 49,2	0,580 (0,351 - 0,958)	0,033
Age (years): > 69,8 vs. ≤ 69,8	2,107 (1,270 - 3,495)	0,004



**Anhang 3      Abstract 2: Risk Stratification for Patients with Diabetes Mellitus after Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction.**

*D. Rzepka<sup>1</sup>, H. Bonnemeier<sup>1</sup>, T. Demming<sup>2</sup>, B. Weidtmann<sup>3</sup>, N. Frey<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>2</sup> Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>3</sup> Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; <sup>4</sup> Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel;

**Aims:** The study was performed to evaluate the risk of sudden cardiac death after myocardial infarction for patients with diabetes mellitus.

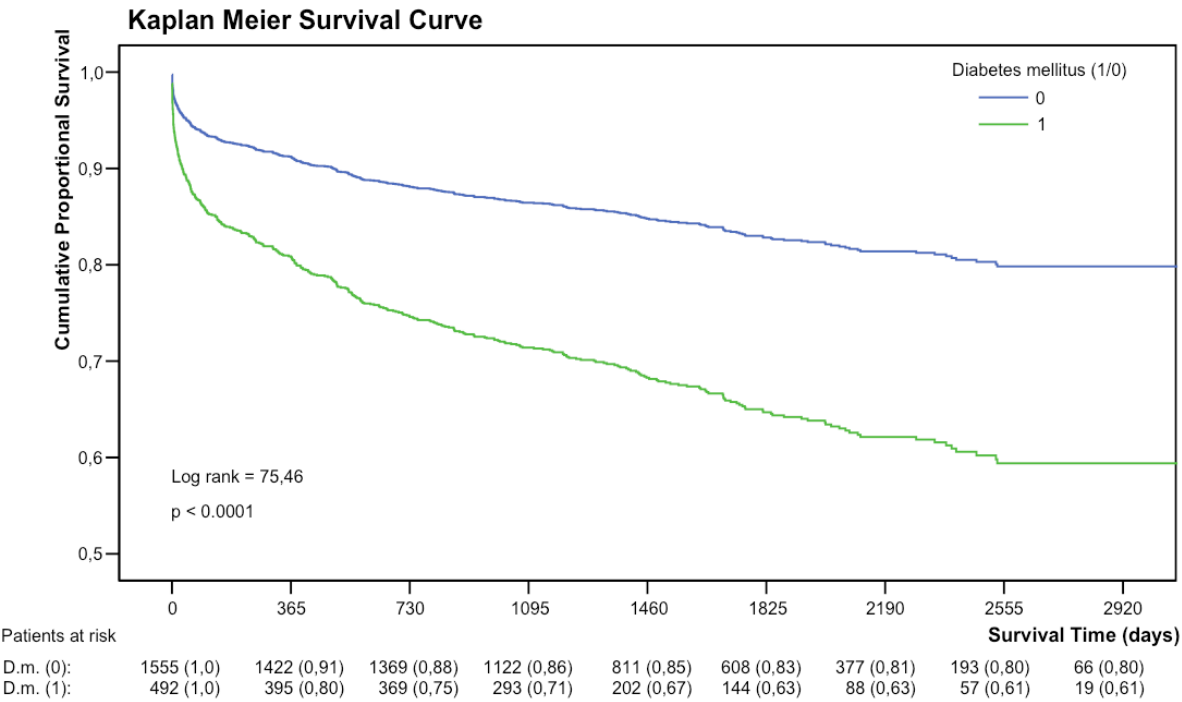
**Background:** Despite early treatment with modern strategies of coronary intervention and aftercare in myocardial infarction, mortality is still high for patients with diabetes mellitus.

Until now, this risk-factor for sudden cardiac death was only evaluated in multicenter studies. Results from a big unicenter study, with standardized treatment, documentation and evaluation are not available, so far.

**Methods:** In a nonrandomized, prospective clinical trial, we included 2309 patients who underwent emergency PCI in our cardiac catheterization lab because of acute myocardial infarction from 2000 to 2006. A follow-up was executed with a maximum follow-up time of 3195 days and a median follow-up time of 1456,5 days for the total number of patients. The primary endpoint was all-cause mortality. Of 2047 (88,6 %) patients, 492 (24,0 %) had the diagnosis of diabetes mellitus. To assess the Hazard-Ratio and the Cumulative Survival Probability for these patients, a Cox Proportional Hazards Regression Analysis and a Kaplan Meier Survival Analysis was performed.

**Results:** In the univariate Cox Proportional Hazards Regression Analysis diabetes mellitus was a significant predictor of the primary end point with a Hazard Ratio of 2,312 (95 % CI 1,903 – 2,809,  $p \leq 0,0001$ ). The Kaplan Meier Survival Analysis showed significant differences in the Cumulative Survival Probability between the two groups of patients (log-rank = 75,46,  $p \leq 0,0001$ ). Five-year survival probability for patients with diabetes mellitus was 63 %, for patients without diabetes mellitus 83 %.

**Conclusion:** The significantly higher risk of sudden cardiac death after PCI in myocardial infarction for patients with diabetes mellitus compared to patients without diabetes mellitus demands to optimize emergency treatment procedures and aftercare, as well as it demands further research for this high-risk collective.



**Anhang 4      Abstract 3: Prognostic Value of TIMI Flow Grade II in the Era of GPIIb/IIIa Antagonists in Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.**

*D. Rzepka<sup>1</sup>, H. Bonnemeier<sup>1</sup>, T. Demming<sup>2</sup>, B. Weidtmann<sup>3</sup>, N. Frey<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>2</sup> Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>3</sup> Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; <sup>4</sup> Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel;

**Aims:** The impact of post-interventional (postint.) coronary artery flow on short- and long-term mortality has been insufficiently studied in patients undergoing modern therapy for acute myocardial infarction (AMI).

**Background:** Data from studies of the „thrombolytic era“ suggest that a suboptimally reperfused infarct vessel (TIMI flow grade II) is associated with a prognosis comparable to a none or functionally none reperfused vessel (TIMI flow grade 0/I), compared to a completely reperfused vessel (TIMI flow grade III) in patients undergoing thrombolysis for AMI.

The prognostic implications of TIMI flow grade II in a modern patient population, undergoing direct percutaneous coronary intervention (PCI) and treated with GPIIb/IIIa antagonists, have not yet been systematically studied.

**Methods:** In a prospective, unicenter, nonrandomized clinical trial, we studied 2309 consecutive patients who underwent emergency PCI for acute AMI in a university hospital setting from 2000 to 2006 (54.9 % STEMI, 45.1 % NSTEMI).

A follow-up was assessed for 98.7 % of the patients with a maximum time of 3195 days and a median time of 1433 days. All-cause mortality was the primary endpoint.

In a subgroup of 937 patients, for whom semi-quantitative TIMI flow grades and quantitative TIMI frame counts were assessed by a blinded single investigator, uni- and multivariate survival analyses were performed to evaluate the prognostic significance of the postint. TIMI flow grade and its subgroups, respectively.

**Results:** After direct PCI, TIMI flow grade III was established in 69.9 % of patients, TIMI flow grade II in 22.3 % of patients and TIMI flow grade 0/I remained in 7.8 % of patients.

Univariate Kaplan Meier and Cox regression analyses with different starting intervals revealed that the postint. TIMI flow grade was not a significant predictor for survival, on the basis of a significance level of  $p \leq 0.05$ . Analyses of subgroups revealed, that TIMI flow grades 0/I but not TIMI flow grade II was associated with a significantly higher risk than TIMI flow grade III for mortality within the total follow-up time and within six months follow-up time. After 30 days and one year follow-up time, there were no differences regarding risk of mortality between the subgroups.

Stratifying the postint. TIMI flow grade II and III, GPIIb/IIIa antagonists were associated with a significant reduction in risk for those patients with TIMI flow grade II (HR: 0.391; CI 95%: 0.184 – 0.830), in contrast to those with TIMI flow grade III (HR: 0.667; CI 95 %: 0.432 – 1.028) (figure 1, 2).

For univariate significant confounders and the postint. TIMI flow grade a multivariate Cox regression analysis exhibited younger age, no diabetes mellitus, left ventricular ejection fraction > 49 % and GPIIb/IIIa antagonists as independent predictors for better survival.

**Conclusion:** In contrast to studies of the „thrombolytic era“ demonstrating the association of epicardial coronary reperfusion quality and mortality, the present data suggests that after „state-of-the-art“ treated myocardial infarction there is no significant difference in short- and long-term mortality between patients with initial suboptimal reperfusion (i.e. TIMI II-flow) and those with early complete reperfusion (ie. TIMI III-flow).

Use of GPIIb/IIIa antagonists may be the major determinant for better outcome in the subgroup of patients with TIMI II-flow, whereas there was no further survival benefit after treatment with GPIIb/IIIa antagonists in patients with TIMI III-flow after PCI.

figure 1: postint. TIMI flow grade II stratified by GP IIb/IIIa antagonists

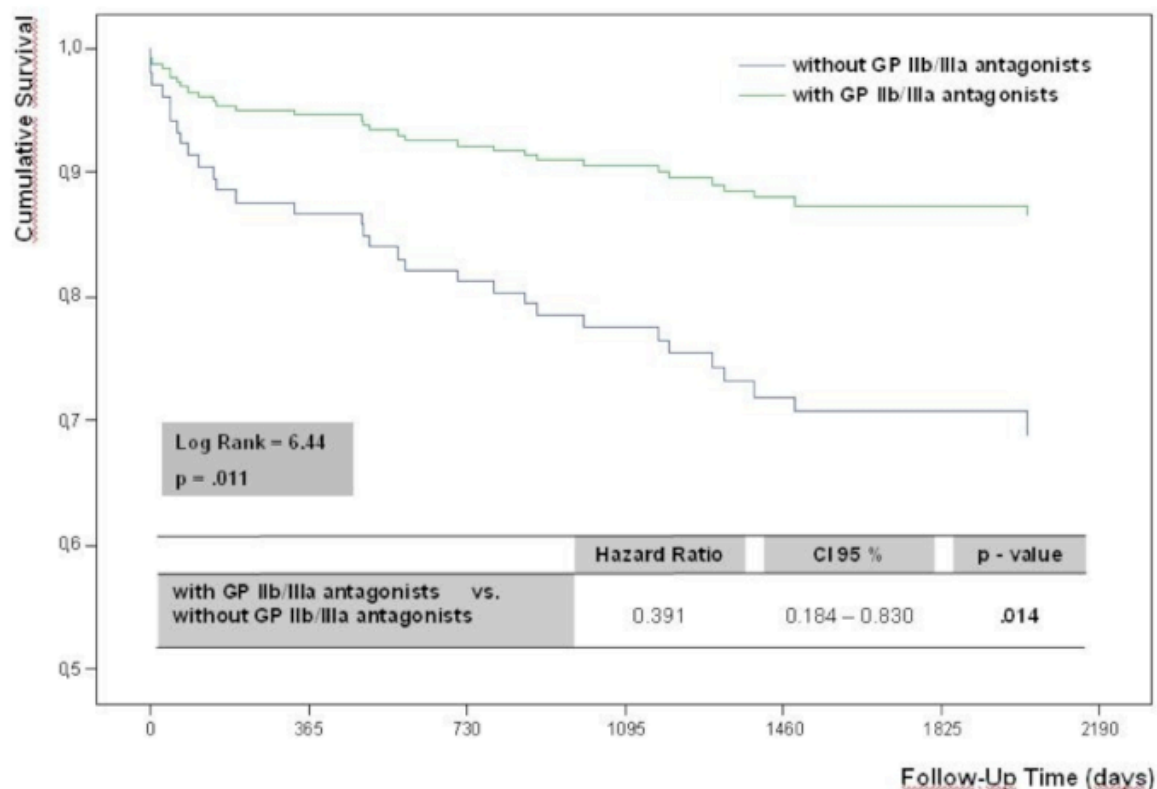
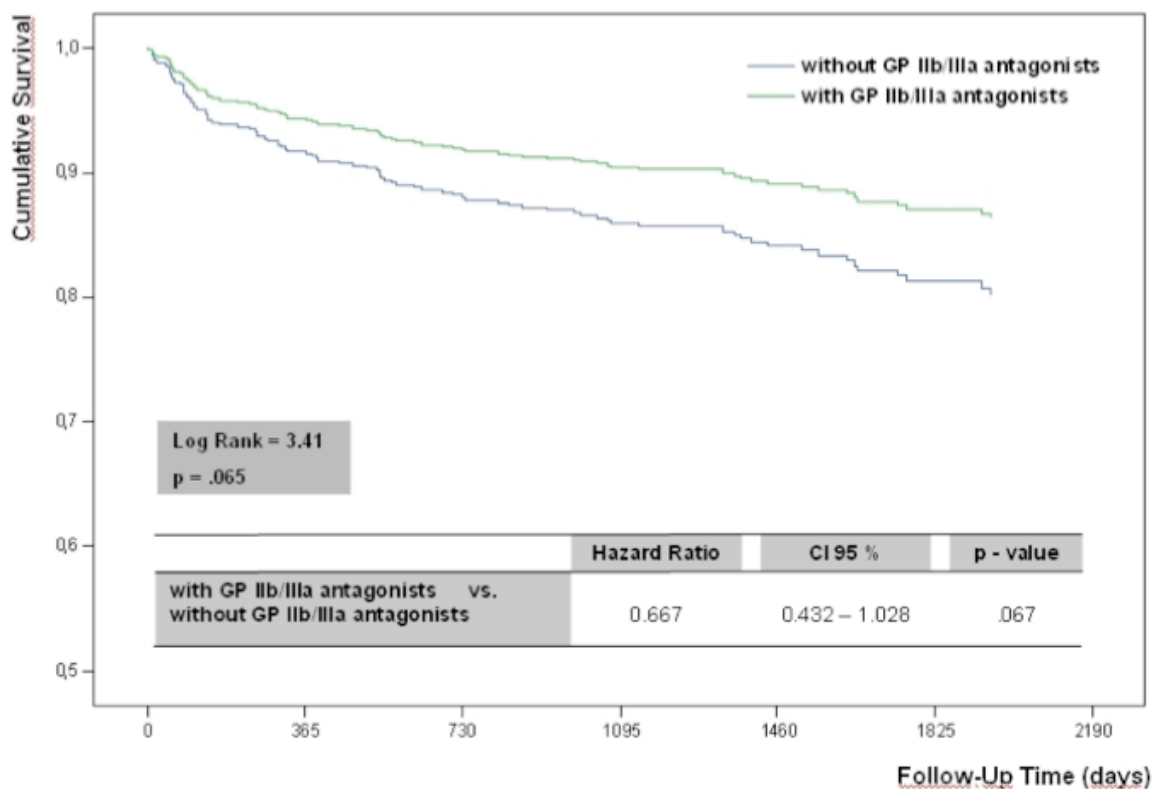


figure 2: postint. TIMI flow grade III stratified by GP IIb/IIIa antagonists



**Anhang 5      Abstract 4: Prognostic Value of the Corrected TIMI frame count in the Era of Direct PCI and GP IIb/IIIa Antagonists for Patients with Acute Myocardial Infarction.**

*D. Rzepka<sup>1</sup>, H. Bonnemeier<sup>1</sup>, T. Demming<sup>2</sup>, B. Weidtmann<sup>3</sup>, N. Frey<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>2</sup> Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>3</sup> Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; <sup>4</sup> Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel;

**Aims:** The aim of this study was to evaluate the prognostic relevance of the immediate corrected TIMI frame count (CTFC) as a quantitative measure of epicardial coronary blood flow after direct PCI for patients in AMI.

**Background:** Data from studies of the “thrombolytic era” suggest that the quality of epicardial reperfusion measured by the CTFC significantly correlates with the prognosis. Higher values of the CTFC were related with an increased risk of adverse outcome. But several studies of the “post-thrombolytic era” disproved this prognostic significance. To resolve this controversy about the benefit of determining the CTFC, this question needs to be reanswered in a modern population of patients in acute myocardial infarction, undergoing direct PCI and treatment with GPIIb/IIIa antagonists.

**Methods:** In a large unicenter, observational, prognostic, clinical study we included 2309 consecutive patients who underwent direct PCI for acute myocardial infarction in an university hospital setting from 2000 to 2006 (54.9 % STEMI, 45.1 % NSTEMI).

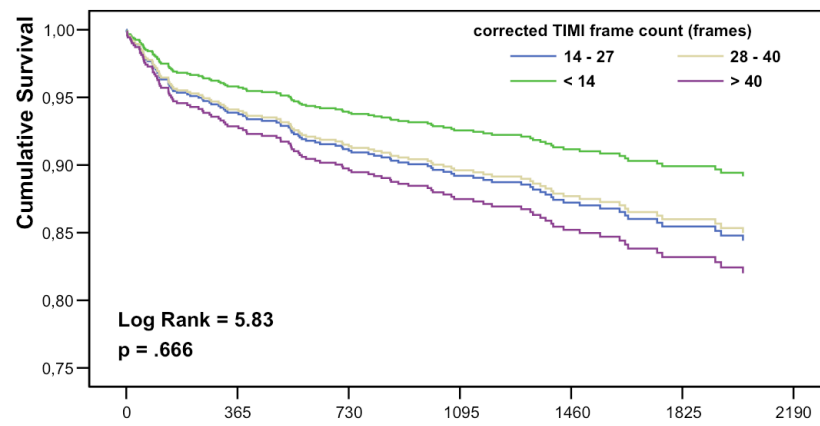
A follow-up was assessed for 98.7 % of the patients with a maximum time of 3195 days and a median time of 1456 days. The primary endpoint was all-cause mortality.

In a subgroup of 821 patients, for whom TIMI parameters were assessed by a single blinded investigator, survival analyses were performed to evaluate the prognostic value of the CTFC. Further analyses investigated the impact of GPIIb/IIIa antagonists on survival for these patients.

**Results:** After direct PCI, 8.8 % of the patients showed a CTFC of < 14 frames, 46.6 % a CTFC of 14 – 27 frames, 25.8 % a CTFC of 28 – 40 frames and 18.8 % a CTFC of > 40 frames. Univariate Cox Proportional Hazards Regression and Kaplan Meier analyses revealed that the CTFC was not a significant predictor for survival on the basis of a significance level of  $p \leq 0.050$  (figure). Whereas treatment with GPIIb/IIIa antagonists was associated with a significant reduction in risk for these patients (HR: 0.636; CI 95 %: 0.430 – 0.940;  $p = 0.023$ ). Stratifying treatment with GPIIb/IIIa antagonists by the different categories of CTFC, this significance in risk reduction disappeared.

**Conclusion:** In contrast to studies of the “thrombolytic era”, demonstrating the association of immediate CTFC and mortality, the present data suggest that, after “state-of-the-art” treated myocardial infarction, there is no significant difference in long-term mortality between patients categorized by this parameter of epicardial reperfusion.

Changing strategies in the therapy of acute myocardial infarction make it necessary to adapt strategies of risk assessment, as a tool of therapy quality management.

**Kaplan Meier survival curve: corrected TIMI frame count**

**Anhang 6      Abstract 5: Prognostic Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Diabetes Status for Patients undergoing Direct PCI in Acute Myocardial Infarction.**

*D. Rzepka<sup>1</sup>, H. Bonnemeier<sup>1</sup>, T. Demming<sup>2</sup>, B. Weidtmann<sup>3</sup>, N. Frey<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>2</sup> Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>3</sup> Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; <sup>4</sup> Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel;

**Aims:** The study was performed to compare patients with and without diabetes mellitus stratified by the degree of epicardial reperfusion, regarding the long-term prognosis after direct PCI in acute myocardial infarction.

**Background:** Prior studies comparing the survival of patients with or without diabetes mellitus revealed diabetes mellitus as an independent predictor for adverse outcome, with a higher level of cardiovascular comorbidity. It was also shown, that both groups had similar success rates, regarding pre- and post- PCI stenosis rates. Uncertain in this consideration remains the impact of the quality of the early revascularization treatment, as classified by the immediate postinterventional TIMI flow grade (TFG), on the long-term prognosis.

**Methods:** In a large unicenter, observational, prognostic, clinical study we included 2309 consecutive patients who underwent emergency PCI for acute myocardial infarction in an university hospital setting from 2000 to 2006.

A follow-up was assessed for 98.7 % of the patients with a maximum time of 3195 days and a median time of 1456 days. The primary endpoint was all-cause mortality.

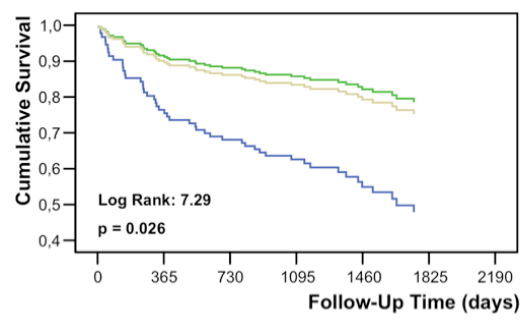
In a subgroup of 937 patients, for whom TIMI parameters were assessed by a single blinded investigator, univariate and multivariate survival analyses were performed to evaluate the impact of diabetes mellitus on mortality. With Cox proportional hazards regression analyses, stratified by TFG 0/I (no / functionally no reperfusion), grade II (incomplete reperfusion) and grade III (complete reperfusion), the prognosis for diabetes mellitus was related to a qualitative measure of epicardial reperfusion.

**Results:** Comparing the patients with diabetes mellitus (23.2%) and without diabetes mellitus (76.4 %), a univariate Cox proportional hazards regression analysis showed a significant difference in survival. The Hazard Ratio for diabetes mellitus vs. no diabetes mellitus was 2.051 (CI 95 %: 1.437 – 2.927;  $p = 0.000$ ). The postinterventional TFG was similarly distributed in both groups. In the no diabetes mellitus group there was no difference in risk for TFG 0/I, II and III. In the diabetes mellitus group patients with no / functionally no reperfusion (TFG 0/I) had a 2.581 times higher risk (CI 95 %: 1.182 – 5.634;  $p = 0.017$ ) than patients with complete reperfusion (TFG III) (figure). Analyzed in a multivariate setting together with confounding parameters for survival after myocardial infarction, no diabetes mellitus was an independently significant predictor on the basis of a significance level of  $p \leq 0.050$ . Other independent predictors for lower mortality were younger age, treatment with GPIIb/IIIa antagonists and a left ventricular ejection fraction  $> 49\%$ .

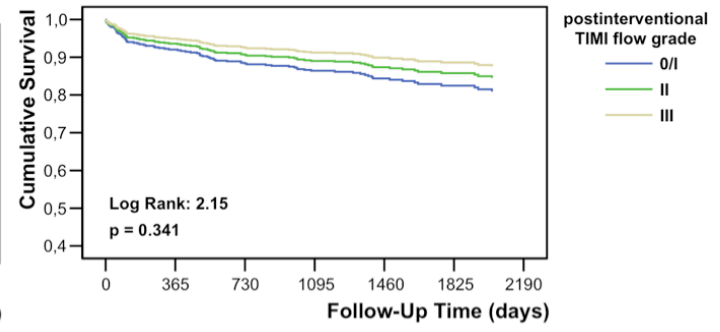
**Conclusion:** Even though patients in acute myocardial infarction with and without diabetes mellitus have a similar distribution in postinterventional TIMI flow grade, an inadequate epicardial reperfusion after direct PCI seems to be a factor for higher long-term mortality only for patients with diabetes mellitus.



**Diabetes mellitus**



**No diabetes mellitus**



**Anhang 7      Abstract 6: STEMI vs. NSTEMI: Association of Immediate Epicardial Reperfusion and Prognosis for Patients undergoing Direct PCI for Acute Myocardial Infarction.**

*D. Rzepka<sup>1</sup>, H. Bonnemeier<sup>1</sup>, T. Demming<sup>2</sup>, B. Weidtmann<sup>3</sup>, N. Frey<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>2</sup> Klinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel; <sup>3</sup> Medizinische Klinik II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck; <sup>4</sup> Innere Medizin III, Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie, Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel;

**Aims:** The study was performed to compare ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI), stratified by the degree of epicardial reperfusion, regarding the prognosis for patients after direct PCI in acute myocardial infarction.

**Background:** Recent data on the comparison of patients with STEMI or NSTEMI revealed similar prognoses, despite differences in baseline characteristics and treatment strategies. It was shown, that early revascularization, in general, was associated with a comparable improvement in long-term outcome for both STEMI and NSTEMI. Uncertain in this consideration remains the impact of the quality of the early revascularization treatment, as classified by the immediate postinterventional TIMI flow grade (TFG).

**Methods:** In a large unicenter, observational, prognostic, clinical study we included 2309 consecutive patients who underwent emergency PCI for AMI in an university hospital setting from 2000 to 2006.

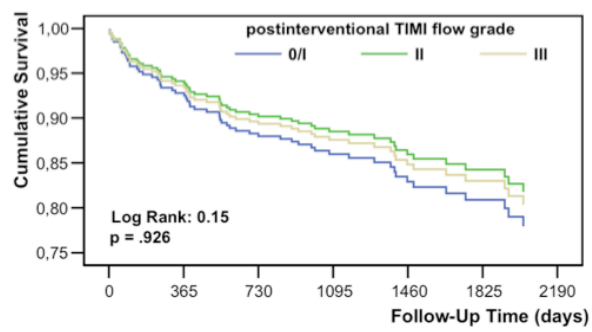
A follow-up was assessed for 98.7 % of the patients with a maximum time of 3195 days and a median time of 1456 days. The primary endpoint was all-cause mortality.

In a subgroup of 901 patients, for whom TIMI parameters were assessed by a single blinded investigator, univariate and multivariate survival analyses were performed to evaluate the impact of STEMI and NSTEMI on mortality. With Cox proportional hazards regression analyses, stratified by TFG 0/I (no / functionally no reperfusion), grade II (incomplete reperfusion) and grade III (complete reperfusion), the prognosis for STEMI and NSTEMI was related to a qualitative measure of epicardial reperfusion.

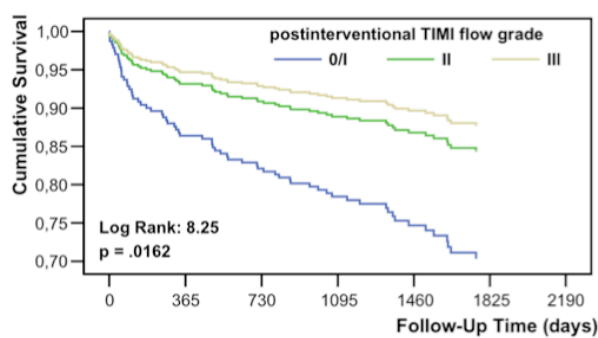
**Results:** Comparing the patients with STEMI (41.8 %) and NSTEMI (58.2 %), a univariate Cox proportional hazards regression analysis showed no significant differences in survival. The Hazard Ratio for NSTEMI vs. STEMI was 1.274 (CI 95 %: 0.895 – 1.813;  $p = 0.178$ ). The postinterventional TFG was similarly distributed in both groups. In the NSTEMI group there was no difference in risk for TFG 0/I, II and III. In the STEMI group patients with no / functionally no reperfusion (TFG 0/I) had a 2.677 times higher risk (CI 95 %: 1.334 – 5.373;  $p = 0.006$ ) than patients with complete reperfusion (TFG III). Analyzed in a multivariate setting together with confounding parameters for survival after myocardial infarction, STEMI / NSTEMI was not a significant predictor on the basis of a significance level of  $p \leq 0.005$ . Multivariate significant predictors for lower mortality were younger age, treatment with GPIIb/IIIa antagonists and a left ventricular ejection fraction  $> 49\%$ .

**Conclusion:** Even though the differentiation of STEMI / NSTEMI in general seems to have no prognostic relevance, this study shows that on the level of epicardial reperfusion there are differences in survival between the two groups. Patients with STEMI and no / functional no reperfusion after direct PCI are at high risk.

NSTEMI



STEMI



**Anhang 8      Tabelle 2: Grundcharakteristika des Patientenkollektivs**

Untertabelle 1	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
<b>Biometrische Daten</b>				
Geschlecht:	(n = 1050)	(n = 880)	(n = 170)	0,997
männlich	766 (73,0 %)	642 (73,0 %)	124 (72,9 %)	
weiblich	284 (27,0 %)	238 (27,0 %)	46 (27,1 %)	
Alter bei Infarkt gesamt (Jahre)	66,2 (± 11,8)	64,8 (± 11,5)	73,2 (± 10,3)	≤ 0,0001*
Alter bei Infarkt Männer (Jahre)	65,4 (± 11,7)	63,8 (± 11,5)	73,4 (± 9,8)	≤ 0,0001*
Alter bei Infarkt Frauen (Jahre)	68,5 (± 11,6)	67,5 (± 11,3)	73,4 (± 11,7)	≤ 0,0001*
Körpergröße gesamt (cm)	172,0 (± 8,9)	172,4 (± 8,9)	170,1 (± 8,5)	0,004*
Körpergröße Männer (cm)	175,5 (± 7,0)	175,8 (± 7,1)	173,5 (± 6,3)	0,001*
Körpergröße Frauen (cm)	163,0 (± 6,6)	163,3 (± 6,5)	161,7 (± 7,0)	0,207
Körpergewicht gesamt (kg)	81,0 (± 15,6)	81,9 (± 15,6)	76,2 (± 14,6)	≤ 0,0001*
Körpergewicht Männer (kg)	84,2 (± 14,1)	85,0 (± 14,3)	79,9 (± 12,4)	≤ 0,0001*
Körpergewicht Frauen (kg)	72,5 (± 16,0)	73,5 (± 15,9)	67,2 (± 15,6)	0,009*
BMI gesamt (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 (± 4,6)	27,5 (± 4,6)	26,3 (± 4,6)	0,001*
BMI Männer (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 (± 4,1)	27,4 (± 4,0)	26,6 (± 4,2)	0,008*
BMI Frauen (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 (± 5,7)	27,6 (± 5,7)	25,7 (± 5,6)	0,026*
BSA gesamt (m <sup>2</sup> )	2,0 (± 0,2)	2,0 (± 0,2)	1,9 (± 0,2)	0,001*
BSA Männer (m <sup>2</sup> )	2,0 (± 0,2)	2,0 (± 0,2)	2,0 (± 0,2)	0,002*
BSA Frauen (m <sup>2</sup> )	1,8 (± 0,2)	1,8 (± 0,2)	1,7 (± 0,2)	0,033*
KOF- Dubois gesamt (m <sup>2</sup> )	1,9 (± 0,2)	1,9 (± 0,2)	1,9 (± 0,2)	≤ 0,0001*
KOF- Dubois Männer (m <sup>2</sup> )	2,0 (± 0,2)	2,0 (± 0,2)	1,9 (± 0,1)	≤ 0,0001*
KOF- Dubois Frauen (m <sup>2</sup> )	1,8 (± 0,2)	1,8 (± 0,2)	1,7 (± 0,2)	≤ 0,0001*
<b>Untertabelle 2</b>				
	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>				
	(n = 1044)	(n = 878)	(n = 166)	
Arterieller Hypertonus	848 (81,2 %)	709 (80,8 %)	139 (83,7 %)	0,367
Diabetes mellitus	253 (24,2 %)	189 (21,5 %)	64 (38,6 %)	≤ 0,0001*
Dyslipoproteinämie	524 (50,2 %)	454 (51,7 %)	70 (42,2 %)	0,024*
Adipositas	281 (26,9 %)	244 (27,8 %)	37 (22,3 %)	0,143
Positive Familienanamnese	230 (22,0 %)	213 (24,3 %)	17 (10,2 %)	≤ 0,0001*
Nikotinabusus	461 (44,2 %)	407 (46,4 %)	54 (32,5 %)	0,001*
<b>Kardiale Anamnese</b>				
	(n = 1027)	(n = 865)	(n = 162)	
Bekannte KHK	270 (26,3 %)	200 (23,1 %)	70 (43,2 %)	≤ 0,0001*
Z.n. akutem Myokardinfarkt	184 (17,9 %)	135 (15,6 %)	49 (30,2 %)	≤ 0,0001*
Z.n. Bypassoperation	95 (9,3 %)	75 (8,7 %)	20 (12,3 %)	0,138
Z.n. ICD-/Schrittmacherimplantation	38 (3,7 %)	29 (3,4 %)	9 (5,6 %)	0,173
<b>Klinische Parameter zum Aufnahmezeitpunkt</b>				
Herzfrequenz bei Aufnahme (min <sup>-1</sup> )	75,8 (± 18,6)	75,2 (± 18,3)	79,5 (± 20,0)	0,021*
Blutdruck systolisch (mmHg)	136,2 (± 23,6)	136,4 (± 23,5)	135,0 (± 24,3)	0,379
Blutdruck diastolisch (mmHg)	78,5 (± 13,1)	78,5 (± 12,8)	78,0 (± 14,6)	0,633
Killip Klassifikation:	(n = 1050)	(n = 880)	(n = 170)	≤ 0,0001*
I	652 (62,1 %)	582 (66,1 %)	70 (41,2 %)	
II	201 (19,1 %)	159 (18,1 %)	42 (24,7 %)	
III	90 (8,6 %)	61 (6,9 %)	29 (17,1 %)	
IV	107 (10,2 %)	78 (8,9 %)	29 (17,1 %)	

Untertabelle 3	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
<b>Laborchemische Parameter</b>				
Troponin T bei Aufnahme (µg/l)	0,79 (± 1,64)	0,76 (± 1,67)	1,08 (± 1,36)	0,003*
CK bei Aufnahme (U/l)	379,0 (± 638,8)	386,6 (± 656,34)	335,4 (± 527,6)	0,052
CK maximal (U/l)	1178,4 (± 1516,6)	1245,6 (± 1578,4)	772,3 (± 980,1)	≤ 0,0001*
CK-MB bei Aufnahme (U/l)	47,3 (± 80,8)	48,3 (± 83,5)	41,0 (± 60,8)	0,140
CK-MB maximal (U/l)	130,8 (± 169,2)	136,5 (± 174,5)	95,8 (± 127,3)	0,001*
LDH bei Aufnahme (U/l)	285,7 (± 370,8)	264,9 (± 199,9)	410,4 (± 842,7)	≤ 0,0001*
LDH maximal (U/l)	506,9 (± 576,8)	479,8 (± 326,2)	670,8 (± 1297,4)	0,132
CRP bei Aufnahme (mg/l)	21,6 (± 41,4)	20,2 (± 40,9)	30,1 (± 43,4)	≤ 0,0001*
Creatinin bei Aufnahme (µmol/l)	92,1 (± 56,2)	88,0 (± 46,7)	116,6 (± 91,4)	≤ 0,0001*
Cholesterin bei Aufnahme (mmol/l)	5,33 (± 1,24)	5,38 (± 1,21)	4,97 (± 1,41)	0,002*
HDL-Cholesterin bei Aufnahme (mmol/l)	1,38 (± 0,59)	1,39 (± 0,60)	1,33 (± 0,53)	0,215
LDL-Cholesterin bei Aufnahme (mmol/l)	3,27 (± 0,93)	3,28 (± 0,87)	3,19 (± 1,33)	0,254
Triglyzeride bei Aufnahme (mmol/l)	1,57 (± 1,10)	1,59 (± 1,14)	1,45 (± 0,78)	0,546
Kalium am Tag der LZEKG- Aufzeichnung (mmol/l)	3,88 (± 0,45)	3,90 (± 0,36)	3,77 (± 0,81)	0,466
<b>Intensivmedizinische Infarktcharakteristika vor und während der Intervention</b>				
	(n = 1027)	(n = 863)	(n = 164)	
Katecholamine	91 (8,9 %)	67 (7,8 %)	24 (14,6 %)	0,005*
Lasix	344 (33,5 %)	255 (29,5 %)	89 (54,3 %)	≤ 0,0001*
Kardiogener Schock	107 (10,4 %)	78 (9,0 %)	29 (17,7 %)	0,001*
Reanimation	77 (7,5 %)	63 (7,3 %)	14 (8,5 %)	0,582
Kammerflimmern	60 (5,8 %)	49 (5,7 %)	11 (6,7 %)	0,606
Ventrikuläre Tachykardien	14 (1,4 %)	9 (1,0 %)	5 (3,0 %)	0,042*

Untertabelle 4	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
<b>Infarktcharakteristika</b>				
Koronare Gefäßerkrankung:	(n = 1050)	(n = 880)	(n = 170)	0,002*
Eingefäßerkrankung	292 (27,8 %)	261 (29,7 %)	31 (18,2 %)	
Mehrfgefäßerkrankung	758 (72,2 %)	619 (70,3 %)	139 (81,8 %)	
Infarktgefäß:	(n = 1050)	(n = 880)	(n = 170)	0,425
LAD	445 (42,4 %)	369 (41,9 %)	76 (44,7 %)	
LCX	174 (16,6 %)	152 (17,3 %)	22 (12,9 %)	
RCA	368 (35,0 %)	310 (35,2 %)	58 (34,1 %)	
Bypass	38 (3,6 %)	31 (3,5 %)	7 (4,1 %)	
unbekannt	20 (1,9 %)	14 (1,6 %)	6 (3,5 %)	
keins	5 (0,5 %)	4 (0,5 %)	1 (0,6 %)	
Infarktlokalisation:	(n = 1050)	(n = 880)	(n = 170)	0,518
Vorderwandinfarkt	452 (43,0 %)	375 (42,6 %)	77 (45,3 %)	
Nicht-Vorderwandinfarkt	598 (57,0 %)	505 (57,4 %)	93 (54,7 %)	
EKG-Befund:	(n = 1003)	(n = 848)	(n = 155)	0,050*
STEMI	551 (54,9 %)	477 (56,3 %)	74 (47,7 %)	
NSTEMI	452 (45,1 %)	371 (43,8 %)	81 (52,3 %)	
<b>Interventionscharakteristika</b>				
Infarktstadium:	(n = 849)	(n = 733)	(n = 116)	0,158
akut	658 (77,5 %)	574 (78,3 %)	84 (72,4 %)	
subakut	191 (22,5 %)	159 (21,7 %)	32 (27,6 %)	
ZSR gesamt (h)	16,05 (± 26,3)	15,5 (± 25,6)	19,5 (± 30,6)	0,091
ZSR im akuten Infarkt (h)	4,86 (± 4,41)	4,87 (± 4,48)	4,84 (± 3,90)	0,382
ZSR im subakuten Infarkt (h)	54,6 (± 33,2)	53,9 (± 32,6)	58,1 (± 36,3)	0,438

Untertabelle 5	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
ZSR im akuten Infarkt (h):	(n = 658)	(n = 574)	(n = 84)	0,707
< 1	25 (3,8 %)	22 (3,8 %)	3 (3,6 %)	
1 – 3	240 (36,5 %)	214 (37,3 %)	26 (31,0 %)	
3 – 6	200 (30,4 %)	170 (29,6 %)	30 (35,7 %)	
6 – 12	104 (15,8 %)	89 (15,5 %)	15 (17,9 %)	
12 – 24	89 (13,5 %)	79 (13,8 %)	10 (11,9 %)	
PCI	(n = 1050)	(n = 880)	(n = 170)	≤ 0,0001*
Stentimplantation	938 (89,3 %)	805 (91,5 %)	133 (78,2 %)	≤ 0,0001*
GPIIb/IIIa-Antagonist	906 (86,3 %)	781 (88,8 %)	125 (73,5 %)	≤ 0,0001*
	697 (66,4 %)	615 (69,9 %)	82 (48,2 %)	
<b>Laevokardiographische Parameter</b>				
LVEDP erhöht	(n = 890)	(n = 766)	(n = 124)	0,231
LVEDP (mmHg)	774 (87,0 %)	662 (86,4 %)	112 (90,3 %)	0,016*
	22,0 (± 8,8)	21,7 (± 8,7)	23,8 (± 9,2)	
Schlagvolumen (ml)	81,1 (± 38,7)	81,2 (± 36,5)	80,5 (± 50,5)	0,116
Enddiastolisches Volumen (ml)	143,7 (± 61,8)	141,1 (± 55,9)	160,8 (± 89,4)	0,078
Endsystolisches Volumen (ml)	62,6 (± 40,5)	59,9 (± 36,6)	80,2 (± 57,0)	≤ 0,0001*
Ejektionsfraktion (%)	57,2 (± 15,8)	58,1 (± 15,3)	51,2 (± 17,6)	≤ 0,0001*
Einteilung1 Ejektionsfraktion (%):	(n = 923)	(n = 799)	(n = 124)	≤ 0,0001*
0 – 9	1 (0,1 %)	-	1 (0,8 %)	
10 – 19	17 (1,8 %)	12 (1,5 %)	5 (4,0 %)	
20 – 29	34 (3,7 %)	26 (3,3 %)	8 (6,5 %)	
30 – 39	85 (9,2 %)	65 (8,1 %)	20 (16,1 %)	
40 – 49	140 (15,2 %)	117 (14,6 %)	23 (18,5 %)	
50 – 59	225 (24,4 %)	195 (24,4 %)	30 (24,2 %)	
60 – 69	211 (22,9 %)	192 (24,0 %)	19 (15,3 %)	
70 – 79	161 (17,4 %)	149 (18,6 %)	12 (9,7 %)	
80 – 89	44 (4,8 %)	38 (4,8 %)	6 (4,8 %)	
90 – 99	5 (0,5 %)	5 (0,6 %)	-	

Untertabelle 6	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
Einteilung 2 Ejektionsfraktion (%):	(n = 923)	(n = 799)	(n = 124)	≤ 0,0001*
< 35	92 (10,0 %)	67 (8,4 %)	25 (20,2 %)	
35 – 55	280 (30,3 %)	238 (29,8 %)	42 (33,9 %)	
55 – 65	240 (26,0 %)	211 (26,4 %)	29 (23,4 %)	
> 65	311 (33,7 %)	283 (35,4 %)	28 (22,6 %)	
<b>Koronarangiographische Parameter</b>				
TIMI flow grade präinterventionell:	(n = 989)	(n = 836)	(n = 153)	0,256
0	462 (46,7 %)	383 (45,8 %)	79 (51,6 %)	
I	76 (7,7 %)	61 (7,3 %)	15 (9,8 %)	
II	282 (28,5 %)	244 (29,2 %)	38 (24,8 %)	
III	169 (17,1 %)	148 (17,7 %)	21 (13,7 %)	
TIMI flow grade postinterventionell:	(n = 937)	(n = 803)	(n = 134)	0,071
0	31 (3,3 %)	22 (2,7 %)	9 (6,7 %)	
I	42 (4,5 %)	34 (4,2 %)	8 (6,0 %)	
II	209 (22,3 %)	178 (22,2 %)	31 (23,1 %)	
III	655 (69,9 %)	569 (70,9 %)	86 (64,2 %)	
Verlauf des TIMI flow grade:	(n = 937)	(n = 803)	(n = 134)	0,280
0/I → 0/I	72 (7,7 %)	55 (6,8 %)	17 (12,7 %)	
0/I → II	146 (15,6 %)	124 (15,4 %)	22 (16,4 %)	
0/I → III	288 (30,7 %)	245 (30,5 %)	43 (32,1 %)	
II → 0/I	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	-	
II → II	57 (6,1 %)	48 (6,0 %)	9 (6,7 %)	
II → III	214 (22,8 %)	190 (23,7 %)	24 (17,9 %)	
III → 0/I	-	-	-	
III → II	6 (0,6 %)	6 (0,7 %)	-	
III → III	153 (16,3 %)	134 (16,7 %)	19 (14,2 %)	
Verbesserung des TIMI flow grade	648 (69,2 %)	559 (69,6 %)	89 (66,4 %)	0,458

Untertabelle 7	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
Corrected TIMI frame count abhängig von TIMI flow grade postinterventionell (frames):				
II + III	29,9 (± 16,9)	29,8 (± 17,1)	30,7 (± 15,8)	0,328
II	50,4 (± 20,1)	50,6 (± 20,8)	49,4 (± 16,1)	0,952
III	23,7 (± 9,1)	23,6 (± 9,2)	23,8 (± 8,5)	0,771
Einteilung 1 Corrected TIMI frame count (frames):	(n = 821)	(n = 713)	(n = 108)	0,519
< 14	72 (8,8 %)	66 (9,3 %)	6 (5,6 %)	
14 – 28	383 (46,7 %)	333 (46,7 %)	50 (46,3 %)	
28 – 40	212 (25,8 %)	184 (25,8 %)	28 (25,9 %)	
> 40	154 (18,8 %)	130 (18,2 %)	24 (22,2 %)	
Einteilung 2 Corrected TIMI frame count (frames):	(n = 821)	(n = 713)	(n = 108)	0,464
< 10	5 (0,6 %)	3 (0,4 %)	2 (1,9 %)	
10 – 19	224 (27,3 %)	197 (27,6 %)	27 (25,0 %)	
20 – 29	275 (33,5 %)	244 (34,2 %)	31 (28,7 %)	
30 – 39	153 (18,6 %)	129 (18,1 %)	24 (22,2 %)	
40 – 49	71 (8,6 %)	58 (8,1 %)	13 (12,0 %)	
50 – 59	41 (5,0 %)	36 (5,0 %)	5 (4,6 %)	
60 – 69	21 (2,6 %)	18 (2,5 %)	3 (2,8 %)	
70 – 79	11 (1,3 %)	11 (1,5 %)	-	
80 – 89	9 (1,1 %)	7 (1,0 %)	2 (1,9 %)	
90 – 99	7 (0,9 %)	6 (0,8 %)	1 (0,9 %)	
≥ 100	4 (0,5 %)	4 (0,6 %)	-	

Untertabelle 8	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
<b>Weitere Parameter der Intervention:</b>	(n = 1050)	(n = 880)	(n = 170)	
Bypass-Versorgung	44 (4,2 %)	35 (4,0 %)	9 (5,3 %)	-
IABP-Implantation	27 (2,6 %)	19 (2,2 %)	8 (4,7 %)	-
In-Stent-Thrombose	51 (4,9 %)	37 (4,2 %)	14 (8,2 %)	-
prähospital Lysetherapie	29 (2,8 %)	25 (2,8 %)	4 (2,3 %)	-
Rotablation	2 (0,2 %)	-	2 (1,8 %)	-
Höhergradige AV-Blockierungen	24 (2,3 %)	20 (2,3 %)	4 (2,3 %)	-
<b>Klinische Verlaufscharakteristika</b>	(n = 1027)	(n = 863)	(n = 164)	
Reanimation	16 (1,6 %)	11 (1,3 %)	5 (3,0 %)	-
Ventrikuläre Tachykardien	49 (4,8 %)	37 (4,3 %)	12 (7,3 %)	-
Höhergradige AV-Blockierungen	57 (5,6 %)	44 (5,1 %)	13 (7,9 %)	-
Beatmung	41 (4,0 %)	32 (3,7 %)	9 (5,5 %)	-
Apoplex	8 (0,8 %)	5 (0,6 %)	3 (1,8 %)	-
<b>Postinterventionelle kardiovaskuläre Medikation</b>	(n = 922)	(n = 793)	(n = 129)	
Amiodaron	29 (3,1 %)	21 (2,6 %)	8 (6,2 %)	0,032*
Beta Blocker	887 (96,2 %)	765 (96,5 %)	122 (94,6 %)	0,296
ACE-Hemmer	857 (93,0 %)	740 (93,3 %)	117 (90,7 %)	0,281
AT1-Antagonist	37 (4,0 %)	33 (4,2 %)	4 (3,1 %)	0,569
Calcium Blocker	89 (9,7 %)	77 (9,7 %)	12 (9,3 %)	0,884
Diuretikum	404 (43,8 %)	318 (40,1 %)	86 (66,7 %)	≤ 0,0001*
ASS	891 (96,6 %)	770 (97,1 %)	121 (93,8 %)	0,054
Clopidogrel	831 (90,1 %)	727 (91,7 %)	104 (80,6 %)	≤ 0,0001*
Aldosteron Antagonist	48 (5,2 %)	29 (3,7 %)	19 (14,7 %)	≤ 0,0001*
Statin	839 (91,0 %)	736 (92,8 %)	103 (79,8 %)	≤ 0,0001*
Orales Antidiabetikum	74 (8,0 %)	64 (8,1 %)	10 (7,8 %)	0,902
Insulin	49 (5,3 %)	32 (4,0 %)	17 (13,2 %)	≤ 0,0001*

Untertabelle 9	Patienten gesamt (n = 1050)	Patienten nicht verstorben <sup>a</sup> (n = 880)	Patienten verstorben <sup>b</sup> (n = 170)	p - Wert <sup>a</sup> vs. <sup>b</sup>
<b>Deskription des Follow - Up</b>				
Follow - Up Zeit (Tage)	1515,5 (± 736,3)	1703,7 (± 609,7)	540,9 (± 540,3)	≤ 0,0001*
Anzahl verstorbener Patienten im:			(n = 170)	
1. Jahr	-	-	84 (49,4 %)	
2. Jahr	-	-	37 (21,8 %)	
3. Jahr	-	-	20 (11,8 %)	
4. Jahr	-	-	16 (9,4 %)	
5. Jahr	-	-	9 (5,3 %)	
6. Jahr	-	-	3 (1,8 %)	
7. Jahr	-	-	1 (0,6 %)	
8. Jahr	-	-	-	
9. Jahr	-	-	-	
Anzahl verstorbener Patienten nach:			(n = 170)	
1 Jahr	-	-	84 (49,4 %)	
2 Jahren	-	-	121 (71,2 %)	
3 Jahren	-	-	141 (82,9 %)	
4 Jahren	-	-	157 (92,3 %)	
5 Jahren	-	-	166 (97,6 %)	
6 Jahren	-	-	169 (99,4 %)	
7 Jahren	-	-	170 (100 %)	
8 Jahren	-	-	-	
9 Jahren	-	-	-	
Anzahl verstorbener Patienten im Zeitraum von:			(n = 119)	
< 2 Tagen	-	-	4 (3,4 %)	
2 – 30 Tagen	-	-	13 (10,9 %)	
30 – 122 Tagen	-	-	36 (30,3 %)	
122 – 360 Tagen	-	-	31 (26,1 %)	
360 – 720 Tagen	-	-	35 (29,4 %)	

**Anhang 9**      **Tabelle 3: Normalverteilungs- und Homoskedastizitätsanalyse quantitativer Variablen**

Untertabelle 1	Kollektiv	Kolmogorov – Smirnov – Test		Levene - Test	
Prädiktor		Wert	p - Wert	Wert	p - Wert
Alter bei Infarkt gesamt (Jahre)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,040 0,071	0,002 0,035	8,771	0,003
Alter bei Infarkt Männer (Jahre)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,044 0,070	0,006 0,200 *	8,748	0,003
Alter bei Infarkt Frauen (Jahre)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,052 0,123	0,200 * 0,079 *	0,311	0,578 *
Körpergröße gesamt (cm)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,065 0,067	0,000 0,200 *	0,949	0,330 *
Körpergröße Männer (cm)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,067 0,071	0,000 0,200 *	0,614	0,434 *
Körpergröße Frauen (cm)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,065 0,106	0,034 0,106 *	0,329	0,567 *
Körpergewicht gesamt (kg)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,070 0,084	0,000 0,020	0,157	0,692 *
Körpergewicht Männer (kg)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,088 0,114	0,000 0,003	2,166	0,142 *
Körpergewicht Frauen (kg)	Patient nicht verstorben Patient verstorben	0,090 0,182	0,000 0,002	0,000	0,993 *



Untertabelle 2	Kollektiv	Kolmogorov – Smirnov – Test		Levene - Test	
Prädiktor		Wert	p - Wert	Wert	p - Wert
BMI gesamt (kg/m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,081	0,000	0,016	0,899 *
	Patient verstorben	0,120	0,000		
BMI Männer (kg/m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,077	0,000	0,022	0,881 *
	Patient verstorben	0,122	0,001		
BMI Frauen (kg/m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,090	0,000	0,235	0,628 *
	Patient verstorben	0,152	0,020		
BSA gesamt (m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,074	0,000	0,008	0,928 *
	Patient verstorben	0,082	0,037		
BSA Männer (m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,102	0,000	0,083	0,774 *
	Patient verstorben	0,122	0,002		
BSA Frauen (m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,082	0,001	0,124	0,725 *
	Patient verstorben	0,141	0,069 *		
KOF- Dubois gesamt (m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,049	0,000	0,176	0,675 *
	Patient verstorben	0,069	0,200 *		
KOF- Dubois Männer (m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,077	0,000	2,041	0,154 *
	Patient verstorben	0,057	0,200 *		
KOF- Dubois Frauen (m <sup>2</sup> )	Patient nicht verstorben	0,058	0,091 *	0,294	0,588 *
	Patient verstorben	0,110	0,200 *		

Untertabelle 3	Kollektiv	Kolmogorov – Smirnov – Test		Levene - Test	
Prädiktor		Wert	p - Wert	Wert	p - Wert
Herzfrequenz bei Aufnahme (min <sup>-1</sup> )	Patient nicht verstorben	0,110	0,000	4,081	0,044
	Patient verstorben	0,104	0,001		
Blutdruck systolisch (mmHg)	Patient nicht verstorben	0,130	0,000	0,132	0,717 *
	Patient verstorben	0,144	0,000		
Blutdruck diastolisch (mmHg)	Patient nicht verstorben	0,177	0,000	1,194	0,275 *
	Patient verstorben	0,172	0,000		
Troponin T bei Aufnahme (µg/l)	Patient nicht verstorben	0,326	0,000	1,249	0,264 *
	Patient verstorben	0,235	0,000		
CK bei Aufnahme (U/l)	Patient nicht verstorben	0,282	0,000	0,561	0,454 *
	Patient verstorben	0,262	0,000		
CK maximal (U/l)	Patient nicht verstorben	0,217	0,000	11,395	0,001
	Patient verstorben	0,225	0,000		
CK-MB bei Aufnahme (U/l)	Patient nicht verstorben	0,290	0,000	1,276	0,259 *
	Patient verstorben	0,276	0,000		
CK-MB maximal (U/l)	Patient nicht verstorben	0,224	0,000	5,668	0,017
	Patient verstorben	0,235	0,000		
LDH bei Aufnahme (U/l)	Patient nicht verstorben	0,215	0,000	27,113	0,000
	Patient verstorben	0,350	0,000		
LDH maximal (U/l)	Patient nicht verstorben	0,136	0,000	23,805	0,000
	Patient verstorben	0,339	0,000		

Untertabelle 4	Kollektiv	Kolmogorov – Smirnov – Test		Levene - Test	
Prädiktor		Wert	p - Wert	Wert	p - Wert
CRP bei Aufnahme (mg/l)	Patient nicht verstorben	0,315	0,000	3,251	0,072 *
	Patient verstorben	0,249	0,000		
Creatinin bei Aufnahme (µmol/l)	Patient nicht verstorben	0,207	0,000	38,828	0,000
	Patient verstorben	0,265	0,000		
Cholesterin bei Aufnahme (mmol/l)	Patient nicht verstorben	0,045	0,007	1,748	0,187 *
	Patient verstorben	0,089	0,176 *		
HDL-Cholesterin bei Aufnahme (mmol/l)	Patient nicht verstorben	0,165	0,000	1,323	0,250 *
	Patient verstorben	0,142	0,012		
LDL-Cholesterin bei Aufnahme (mmol/l)	Patient nicht verstorben	0,049	0,008	17,124	0,000
	Patient verstorben	0,107	0,200 *		
Triglyzeride bei Aufnahme (mmol/l)	Patient nicht verstorben	0,164	0,000	1,450	0,229 *
	Patient verstorben	0,179	0,000		
Kalium am Tag der LZEKG – Aufzeichnung (mmol/l)	Patient nicht verstorben	0,081	0,000	20,425	0,000
	Patient verstorben	0,212	0,000		
ZSR gesamt (h)	Patient nicht verstorben	0,280	0,000	5,195	0,023
	Patient verstorben	0,296	0,000		
ZSR im akuten Infarkt (h)	Patient nicht verstorben	0,237	0,000	1,362	0,244 *
	Patient verstorben	0,216	0,000		
ZSR im subakuten Infarkt (h)	Patient nicht verstorben	0,243	0,000	0,115	0,735 *
	Patient verstorben	0,239	0,000		

Untertabelle 5	Kollektiv	Kolmogorov – Smirnov – Test		Levene - Test	
Prädiktor		Wert	p - Wert	Wert	p - Wert
LVEDP (mmHg)	Patient nicht verstorben	0,108	0,000	2,217	0,137 *
	Patient verstorben	0,092	0,013		
Schlagvolumen (ml)	Patient nicht verstorben	0,062	0,000	7,308	0,007
	Patient verstorben	0,151	0,000		
Enddiastolisches Volumen (ml)	Patient nicht verstorben	0,074	0,000	19,611	0,000
	Patient verstorben	0,153	0,000		
Endsystolisches Volumen (ml)	Patient nicht verstorben	0,114	0,000	30,025	0,000
	Patient verstorben	0,113	0,000		
Ejektionsfraktion (%)	Patient nicht verstorben	0,037	0,012	5,338	0,021
	Patient verstorben	0,051	0,200 *		
CTFC für TFG post II + III (frames)	Patient nicht verstorben	0,160	0,000	0,000	0,993 *
	Patient verstorben	0,134	0,000		
CTFC für TFG post II (frames)	Patient nicht verstorben	0,103	0,000	2,781	0,097 *
	Patient verstorben	0,180	0,018		
CTFC für TFG post III (frames)	Patient nicht verstorben	0,094	0,000	0,004	0,950 *
	Patient verstorben	0,115	0,012		
Follow-Up Zeit (Tage)	Patient nicht verstorben	0,100	0,000	11,307	0,001
	Patient verstorben	0,158	0,000		
Signifikanzlevel		Normalverteilung ab p > 0,050: (*)		Homoskedaschizität ab p > 0,050: (*)	

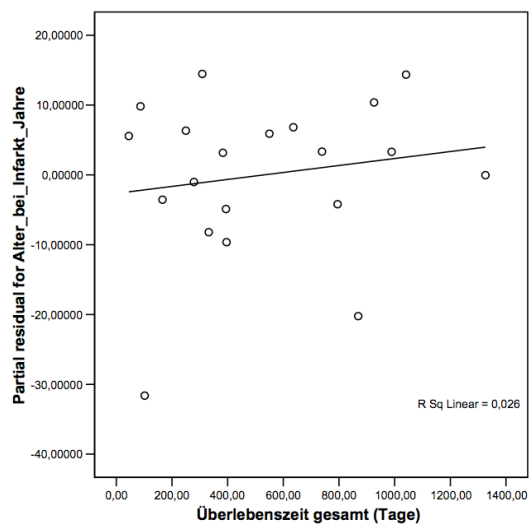
**Anhang 10      Tabelle 4: Übersicht über Voraussetzungstests der Cox Regressionsanalyse für potentielle Prädiktoren**

Untertabelle 1	Proportionalität der Hazards		Korrelation		Ausreißer / Einflussreiche Werte	
	Schoenfeld - Plot	LML - Plot	Interkorreliertheit	Multikollinearität	Univariate Ausreißer	Einflussreiche Werte
Alter bei Infarkt gesamt (Jahre)	erfüllt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	erfüllt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Herzfrequenz bei Aufnahme (min <sup>-1</sup> )	erfüllt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
LVEDP (mmHg)	erfüllt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Troponin T bei Aufnahme (µg/l)	erfüllt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
CK maximal (U/l)	erfüllt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
CRP bei Aufnahme (mg/l)	erfüllt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Crea bei Aufnahme (µmol/l)	erfüllt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Diabetes mellitus	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Arterieller Hypertonus	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Z.n. akutem Myokardinfarkt	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Ventrikuläre Tachykardien vor / während Koronarangiographie	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	nicht erfüllt
Verbesserung des TIMI flow grade	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	nicht erfüllt

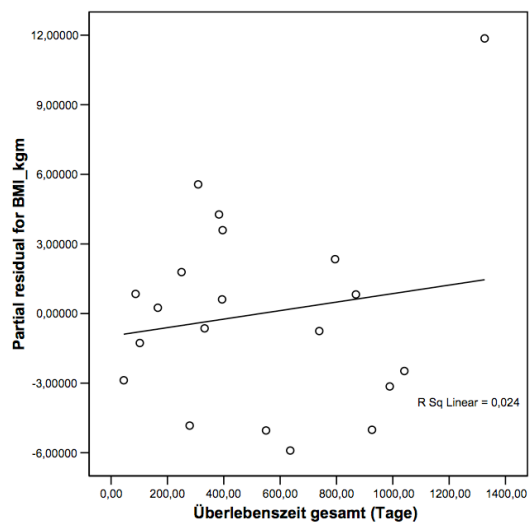
Untertabelle 2	Proportionalität der Hazards		Korrelation		Ausreißer / Einflussreiche Werte	
	Schoenfeld - Plot	LML - Plot	Interkorreliertheit	Multikollinearität	Univariate Ausreißer	Einflussreiche Werte
Koronare Gefäßerkrankung	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
EKG-Befund	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Killip Klassifikation	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
TIMI flow grade präinterventionell	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	nicht erfüllt
TIMI flow grade postinterventionell	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Einteilung 1 Corrected TIMI frame count	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt
Einteilung 2 der Ejektionsfraktion	-	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt	erfüllt

**Anhang 11      Abb. 1 – 8: Analyse der Proportionalität der Hazards quantitativer potentieller Prädiktoren im multivariaten Cox Regressionsmodell (Schönfeldplots) multivariaten Cox Regressionsmodell**

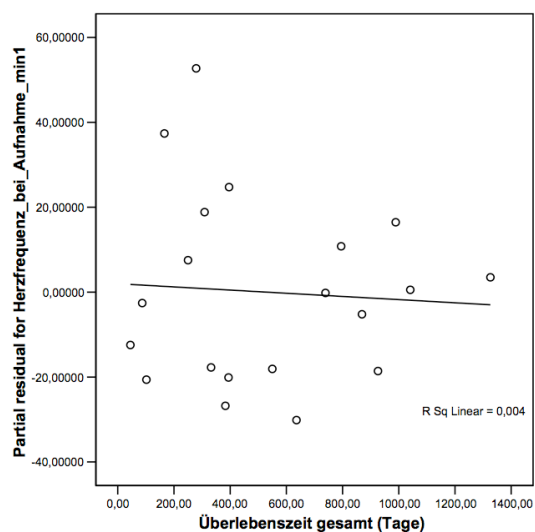
**Abb. 1      Alter bei Infarkt**



**Abb. 2      BMI**



**Abb. 3      Herzfrequenz bei Aufnahme**



**Abb. 4      LVEDP**

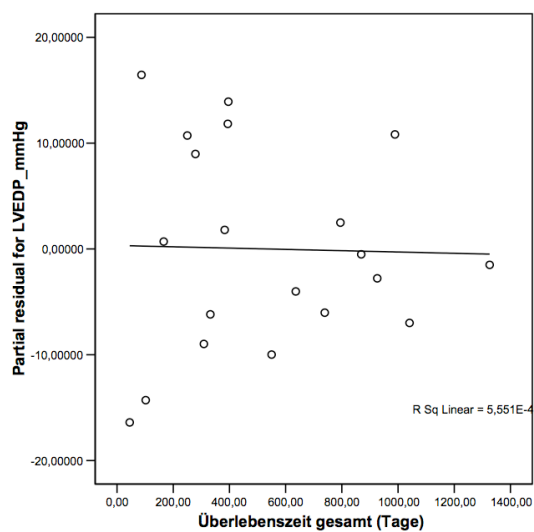


Abb. 5 Troponin T bei Aufnahme

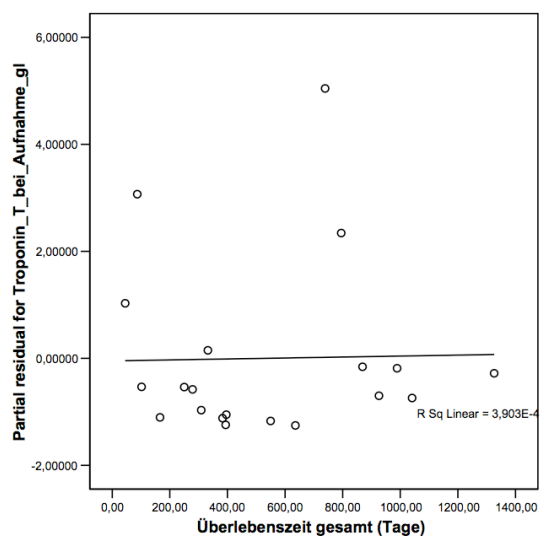


Abb. 6 CK maximal

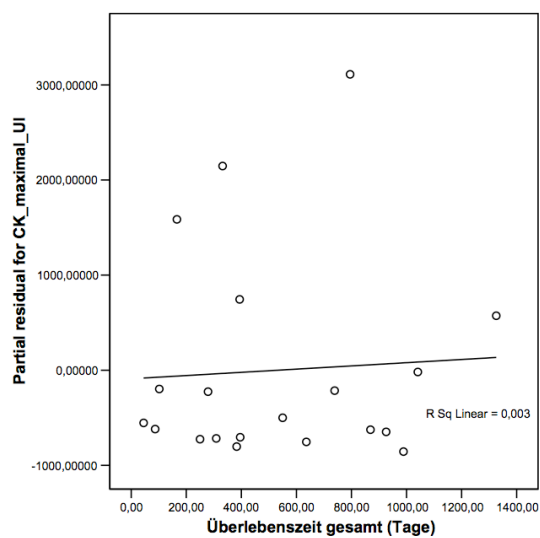


Abb. 7 CRP bei Aufnahme

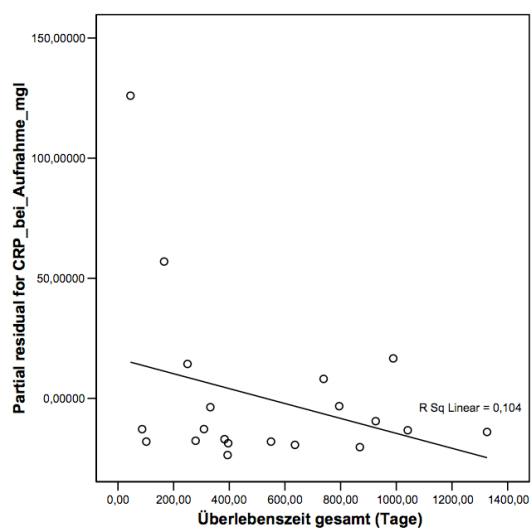
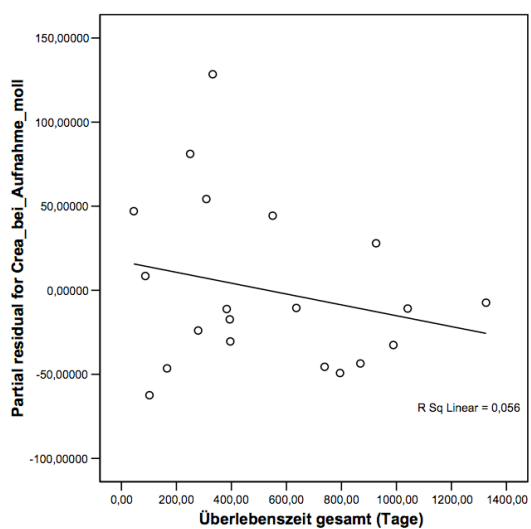
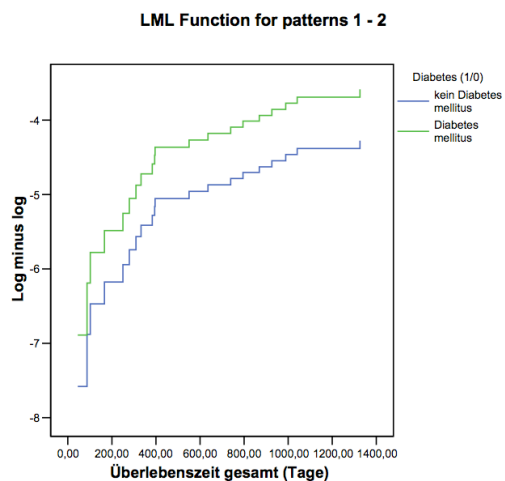


Abb. 8 Crea bei Aufnahme

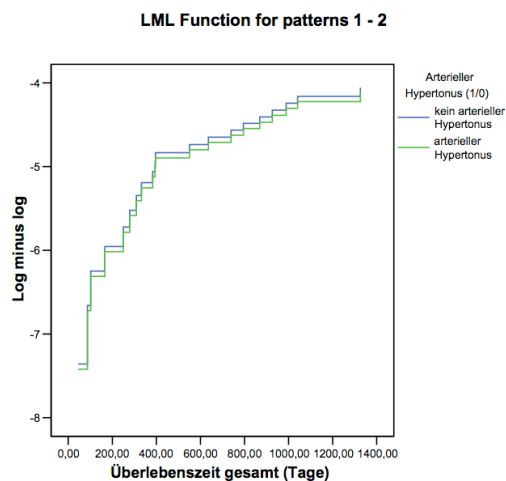


**Anhang 12      Abb. 9 – 20: Analyse der Proportionalität der Hazards qualitativer potentieller Prädiktoren (n = 12) im multivariaten Cox Regressionsmodell (LML-Plots)**

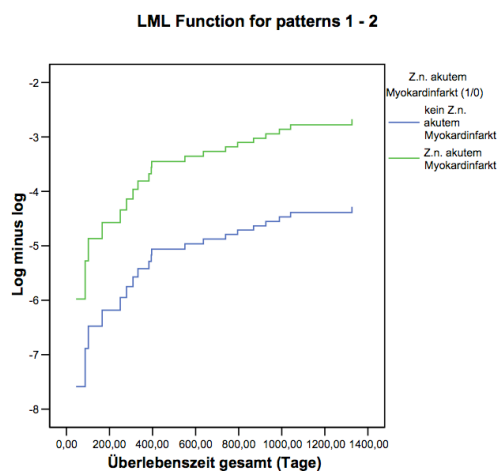
**Abb. 9      Diabetes mellitus**



**Abb. 10      Arterieller Hypertonus**



**Abb. 11      Z.n. akutem Myokardinfarkt**



**Abb. 12      Ventrikuläre Tachykardien vor / während Koronarangiographie**

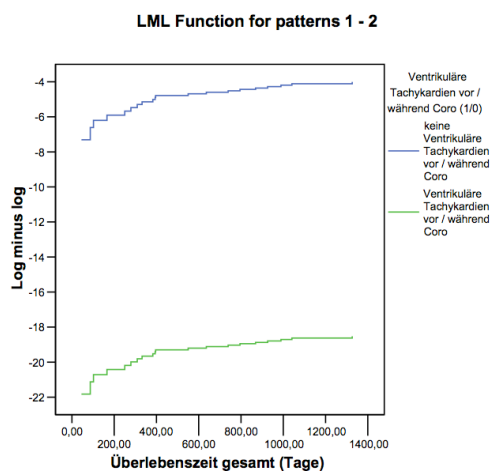


Abb. 13 Verbesserung des TIMI flow grade

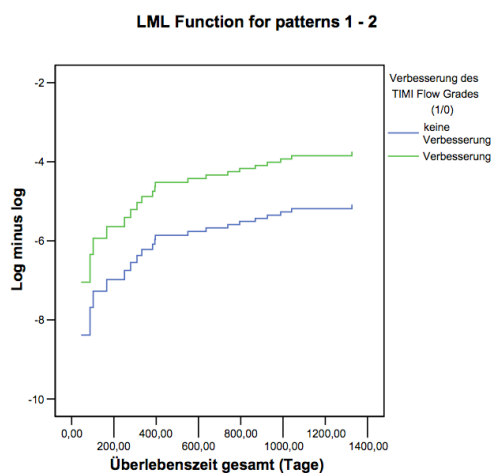


Abb. 14 Koronare Gefäßerkrankung

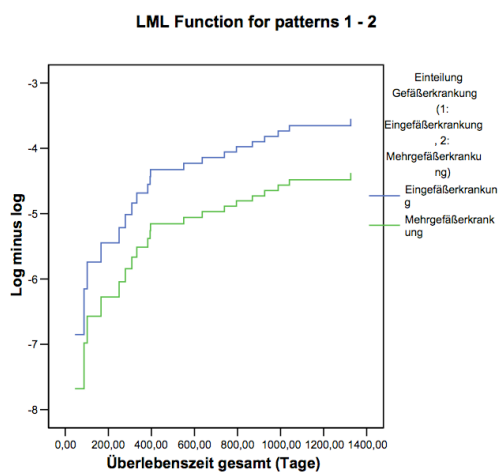


Abb. 15 EKG - Befund

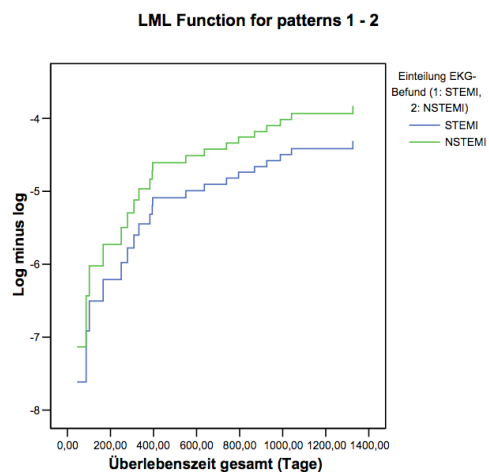


Abb. 16 Killip Klassifikation

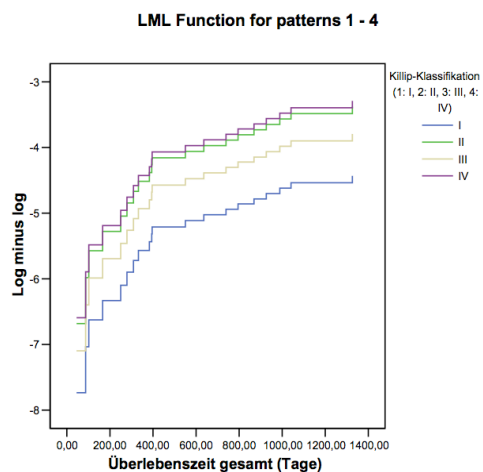


Abb. 17 TIMI flow grade präinterventionell

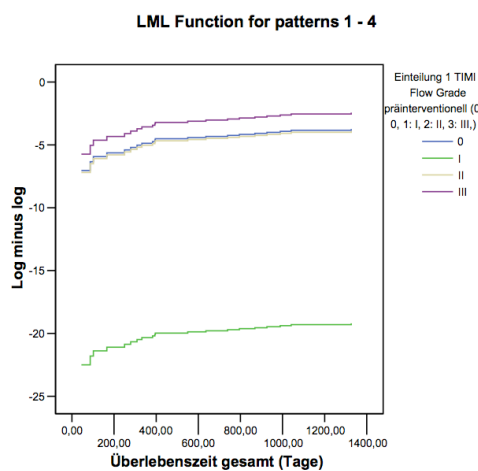


Abb. 18 TIMI flow grade postinterventionell

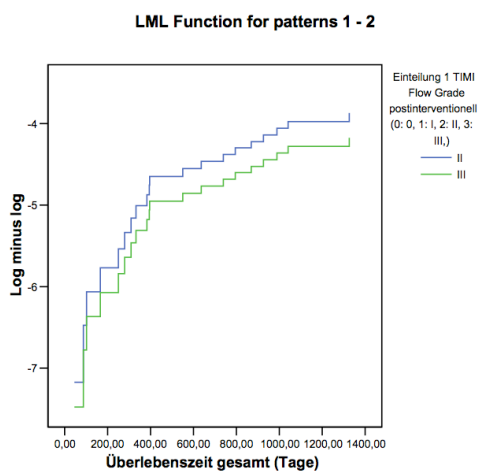


Abb. 19 Corrected TIMI frame count

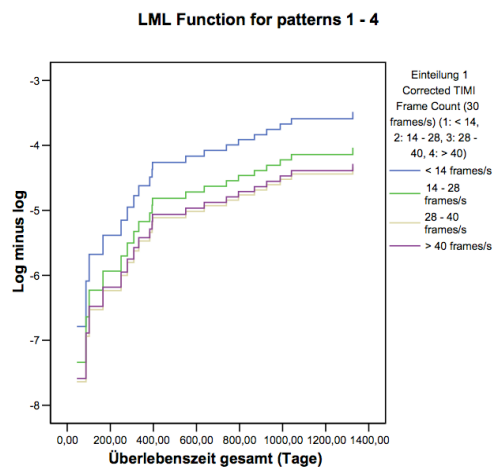
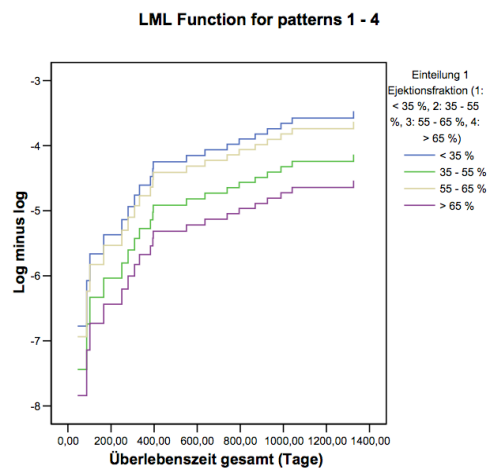


Abb. 20 Ejektionsfraktion





**Anhang 13      Tabelle 5: Analyse bivariater Korrelation bzw. Assoziation  
(Interkorrelationsanalyse) potentieller Prädiktoren**
**Tabelle 4      Analyse bivariater Korrelation bzw. Assoziation (Interkorrelationsanalyse) potentieller Prädiktoren (n = 20)**

Variablenkombination abhängig vom Skalenniveau	Testanzahl (n <sub>ges</sub> = 190)	Korrelations-/ Assoziationsmaß	Range	Grenz- wert	auffällige Testergebnisse (p – Wert)
1. metrisch * metrisch	$(8^2 - 8) / 2 = 28$	Spearman (r)	$-1 < r < 1$	$ r  > 0,7$	-
2. metrisch * ordinal stetig	$8 * 2 = 16$	Spearman (r)	$-1 < r < 1$	$ r  > 0,7$	-
3. metrisch * ordinal diskret	$8 * 3 = 24$	Gamma (G)	$-1 < G < 1$	$ G  > 0,7$	-
		Somers (d)	$-1 < d < 1$	$ d  > 0,7$	-
4. metrisch * nominal	$8 * 7 = 56$	Eta ( $\eta$ )	$0 \leq \eta < 1$	$\eta > 0,7$	-
5. ordinal stetig * ordinal stetig	$(2^2 - 2) / 2 = 1$	Spearman (r)	$-1 < r < 1$	$ r  > 0,7$	-
6. ordinal stetig * ordinal diskret	$2 * 3 = 6$	Gamma (G)	$-1 < G < 1$	$ G  > 0,7$	-
		Somers (d)	$-1 < d < 1$	$ d  > 0,7$	Eint. CTFC * TFG post: $d = -0,538 (\leq 0,0001)$
7. ordinal stetig * nominal	$2 * 7 = 14$	Cramers (V)	$-1 < V < 1$	$ V  > 0,7$	-
8. ordinal diskret * ordinal diskret	$(3^2 - 3) / 2 = 3$	Gamma (G)	$-1 < G < 1$	$ G  > 0,7$	TFG prä * TFG post: $G = 0,588 (\leq 0,0001)$
		Somers (d)	$-1 < d < 1$	$ d  > 0,7$	-
9. ordinal diskret * nominal	$3 * 7 = 21$	Cramers (V)	$-1 < V < 1$	$ V  > 0,7$	TFG prä * Verb. TFG: $V = 0,681 (\leq 0,0001)$
10. nominal * nominal	$(7^2 - 7) / 2 = 21$	Phi ( $\phi$ )	$-1 < \phi < 1$	$ \phi  > 0,7$	-

**Anhang 14      Tabelle 6: Analyse dimensionsunabhängiger Multikollinearitätsmaße potentieller Prädiktoren**

Prädiktor	Multikollinearitätsmaß	
	Toleranzwert	VIF - Wert
Alter bei Infarkt (Jahre)	0,822	1,217
BMI (kg/m²)	0,879	1,137
Herzfrequenz bei Aufnahme (min <sup>-1</sup> )	0,917	1,090
LVEDP (mmHg)	0,907	1,102
Troponin T bei Aufnahme (µg/l)	0,878	1,139
CK maximal (U/l)	0,775	1,290
CRP bei Aufnahme (mg/l)	0,841	1,189
Crea bei Aufnahme (µmol/l)	0,896	1,116
Diabetes mellitus	0,884	1,132
Arterieller Hypertonus	0,914	1,095
Z.n. akutem Myokardinfarkt	0,888	1,126
Ventrikuläre Tachykardien vor / während Coro	0,947	1,056
Koronare Gefäßerkrankung	0,870	1,149
EKG-Befund	0,802	1,247
Verbesserung des TIMI flow grade	0,226	4,433
Killip Klassifikation	0,829	1,206
Einteilung 2 Ejektionsfraktion	0,830	1,205
TIMI flow grade präinterventionell	0,271	3,695
TIMI flow grade postinterventionell	0,164	6,110
Einteilung 1 Corrected TIMI frame count	0,336	2,979
<b>Grenzwert für Korrelation</b>		
	<b>Tol. &lt; 0,10</b>	<b>VIF &gt; 10</b>

**Anhang 15      Tabelle 7: Analyse dimensionsabhängiger Multikollinearitätsmaße potentieller Prädiktoren**

Untertabelle 1			Varianzanteile auffälliger Prädiktoren						
Dimension	Eigenwert	Konditionsindex	Alter (Jahre)	LVEDP (mmHg)	Arterieller HTN	Z.n. AMI	EF	TFG postint.	CTFC
1	14,175	1,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
2	1,063	3,652	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3	1,021	3,726	0,00	0,00	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00
4	0,917	3,932	0,00	0,00	0,00	0,15	0,00	0,00	0,00
5	0,753	4,340	0,00	0,00	0,00	0,59 *	0,00	0,00	0,00
6	0,685	4,550	0,00	0,00	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00
7	0,578	4,952	0,00	0,00	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00
8	0,425	5,778	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
9	0,286	7,045	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00
10	0,208	8,252	0,00	0,00	0,10	0,00	0,02	0,01	0,03
11	0,206	8,304	0,00	0,03	0,01	0,00	0,02	0,00	0,00
12	0,161	9,375	0,00	0,00	0,81 *	0,02	0,03	0,00	0,03
13	0,143	9,956	0,00	0,57 *	0,01	0,01	0,06	0,00	0,00
14	0,094	12,306	0,00	0,15	0,02	0,01	0,00	0,00	0,08

Untertabelle 2			Varianzanteile auffälliger Prädiktoren						
Dimension	Eigenwert	Konditionsindex	Alter (Jahre)	LVEDP (mmHg)	Arterieller HTN	Z.n. AMI	Ejektions fraktion	TFG postint.	CTFC
15	0,087	12,750	0,00	0,05	0,00	0,02	0,55 *	0,00	0,09
16	0,066	14,686	0,01	0,12	0,00	0,00	0,10	0,00	0,00
17	0,058	15,615	0,01	0,01	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00
18	0,031	21,238	0,09	0,05	0,03	0,01	0,12	0,03	0,00
19	0,029	22,083	0,52 *	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
20	0,013	33,166 *	0,21	0,00	0,01	0,00	0,06	0,40	0,25
21	0,003 *	65,516 *	0,15	0,02	0,00	0,00	0,01	0,55 *	0,50 *
Grenzwerte der Indices	< 0,010	> 30	> 0,50						

**Zusatz: Analyse auf Autokorrelation**

Autokorrelationsdiagnostik (d.h. Test auf zeitliche oder räumliche Verbundenheit der Residuen aufeinander folgender Fälle) mittels Durbin-Watson-Statistik ist nicht relevant, da es sich um eine Querschnittsstudie und keine Längsschnittstudie handelt. (s. Schendera 2008, S. 136/137)

**Anhang 16      Tabelle 8: Analyse der Extremwerte quantitativer potentieller Prädiktoren**

		Alter (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	LVEDP (mmHg)
<b>Maxima:</b>	<b>1</b>	93,5	60,23	170,0	95,0
	<b>2</b>	93,5	56,02	166,0	88,0
	<b>3</b>	92,3	54,82	166,0	68,0
	<b>4</b>	90,7	49,31	155,0	59,0
	<b>5</b>	90,4	47,84	150,0	59,0
<b>Minima:</b>	<b>1</b>	33,2	15,94	25,0	1,0
	<b>2</b>	35,2	16,92	30,0	2,0
	<b>3</b>	35,6	17,16	36,0	4,0
	<b>4</b>	35,8	18,04	37,0	5,0
	<b>5</b>	35,9	18,07	38,0	5,0

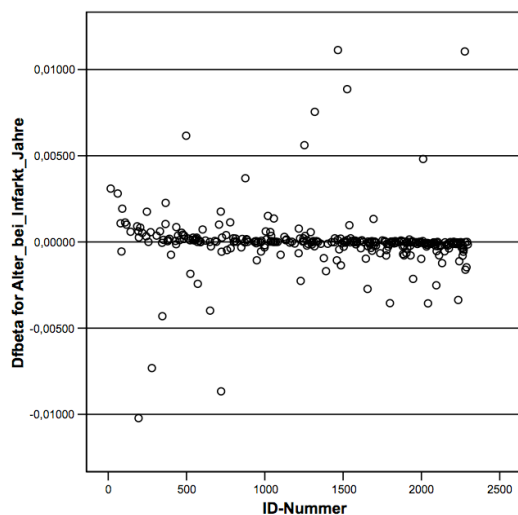
		TnT Aufnahme (µg/l)	CK max. (U/l)	CRP Aufnahme (mg/l)	Crea Aufnahme (µmol/l)
<b>Maxima:</b>	<b>1</b>	20,73	12047,00	302,00	684,00
	<b>2</b>	13,81	11303,00	293,00	665,00
	<b>3</b>	12,85	10000,00	271,00	625,00
	<b>4</b>	12,68	9089,00	242,00	594,00
	<b>5</b>	8,16	8876,00	217,00	582,00
<b>Minima:</b>	<b>1</b>	0,00	13,00	0,00	6,00
	<b>2</b>	0,00	15,00	0,00	26,00
	<b>3</b>	0,00	17,00	0,00	40,00
	<b>4</b>	0,00	19,00	0,00	40,00
	<b>5</b>	0,00	21,00	0,00	40,00

**Anhang 17      Tabelle 9: Analyse der Variationskoeffizienten quantitativer potentieller Prädiktoren**

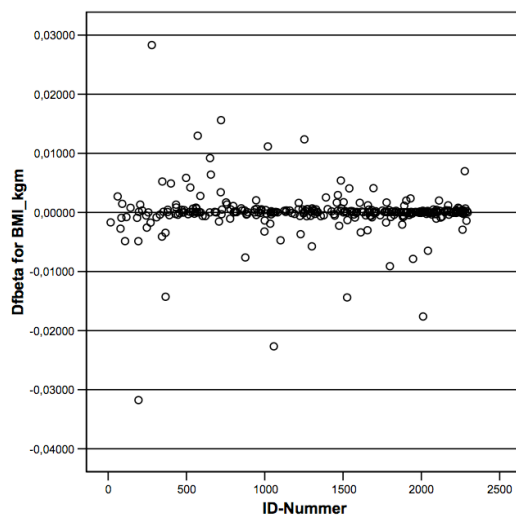
Prädiktor	Mittelwert	Standardabweichung	Variationskoeffizient
Alter (Jahre)	66,2	11,8	17,8 %
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,3	4,6	16,8 %
Herzfrequenz bei Aufnahme (min <sup>-1</sup> )	75,8	18,6	24,5 %
LVEDP (mmHg)	22,0	8,8	40,0 %
Troponin T bei Aufnahme (µg/l)	0,79	1,64	207,6 %
CK maximal (U/l)	1178,4	1516,6	128,7 %
CRP bei Aufnahme (mg/l)	21,6	41,4	191,7 %
Crea bei Aufnahme (µmol/l)	92,1	56,2	61,0 %

**Anhang 18**      **Abb. 21 – 48: Analyse einflussreicher Werte potentieller Prädiktoren im multivariaten Cox Regressionsmodell quantitativer Prädiktoren mittels DFBETA-Residuen**

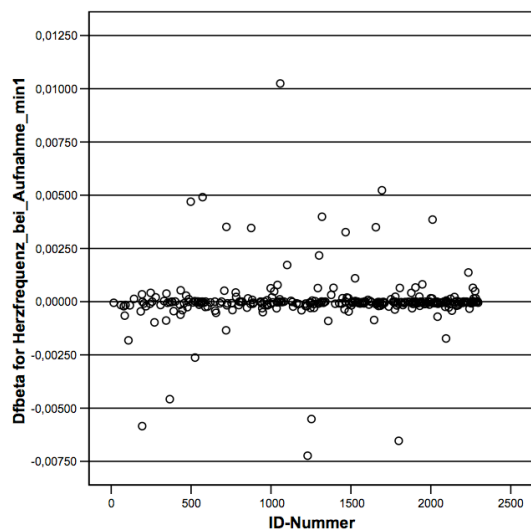
**Abb. 21**      **Alter bei Infarkt**



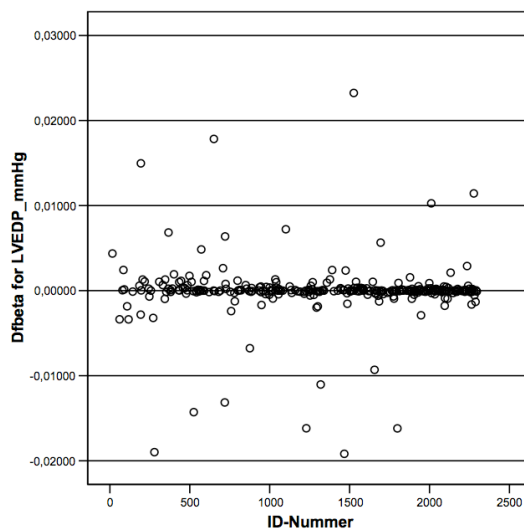
**Abb. 22**      **BMI**



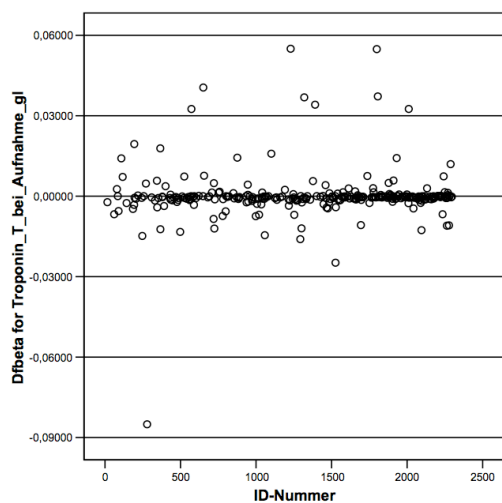
**Abb. 23**      **Herzfrequenz bei Aufnahme**



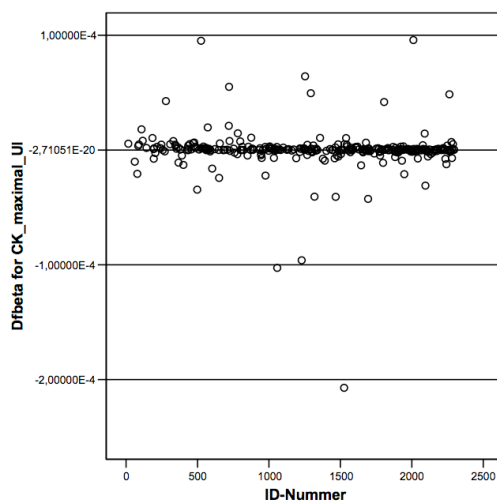
**Abb. 24**      **LVEDP**



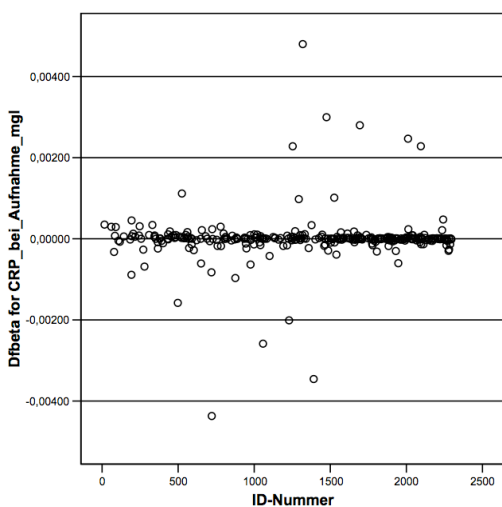
**Abb. 25 Troponin T bei Aufnahme**



**Abb. 26 CK maximal**



**Abb. 27 CRP bei Aufnahme**



**Abb. 28 Crea bei Aufnahme**

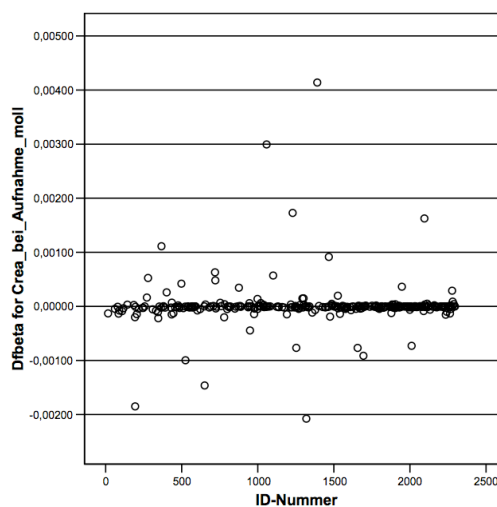


Abb. 29 Diabetes mellitus

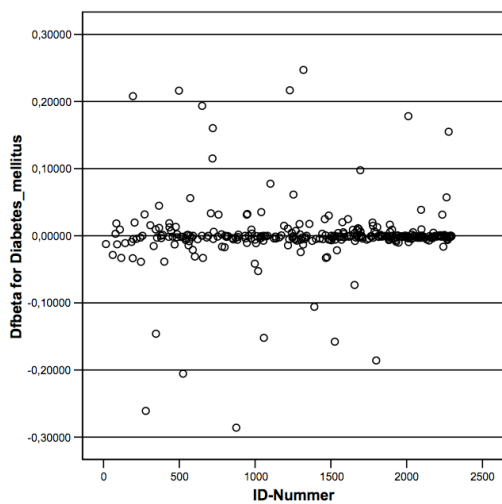


Abb. 30 Arterieller Hypertonus

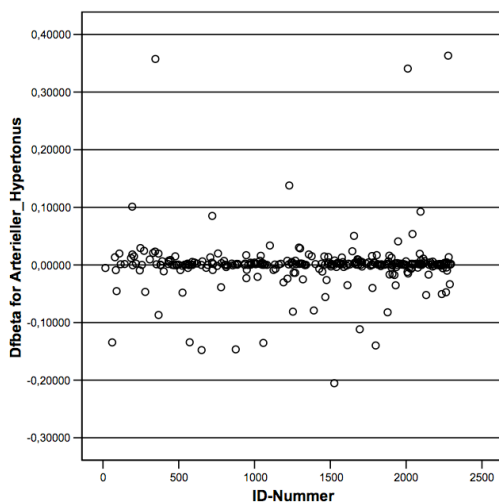


Abb. 31 Z.n. akutem Myokardinfarkt

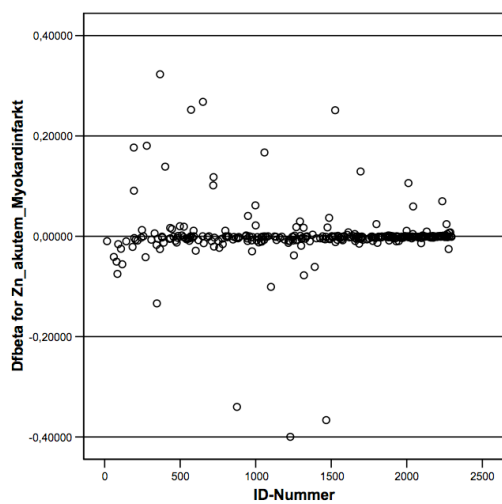
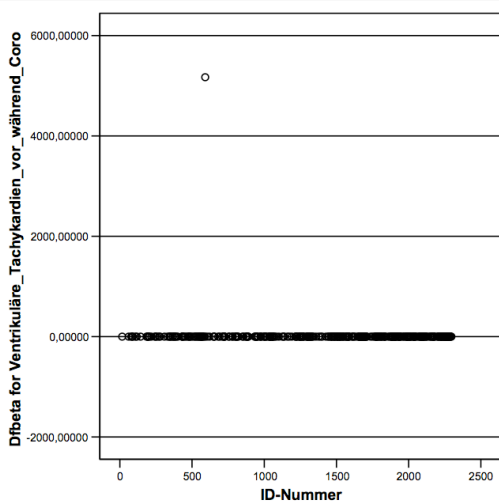
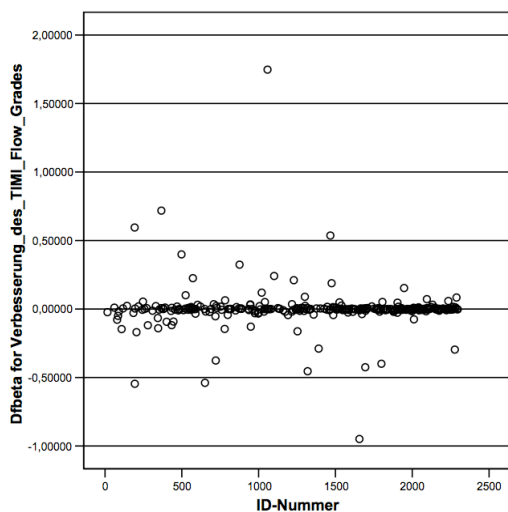


Abb. 32 Ventrikuläre Tachykardien vor / während Koronarangiographie

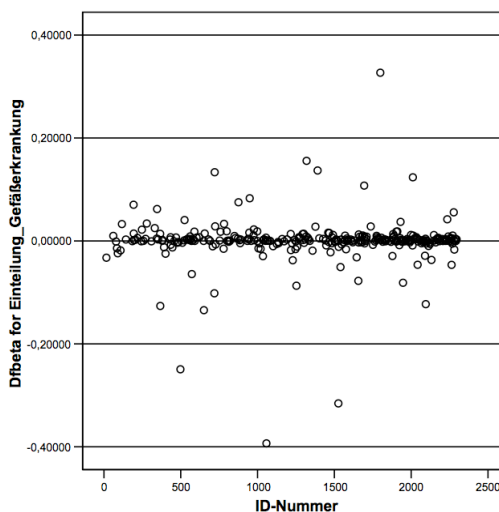




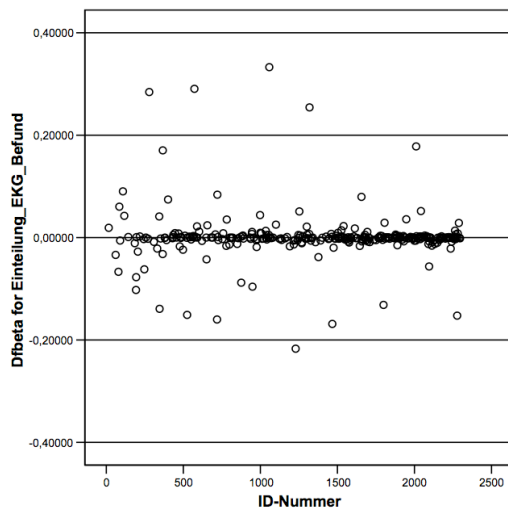
**Abb. 33 Verbesserung des TIMI flow grade**



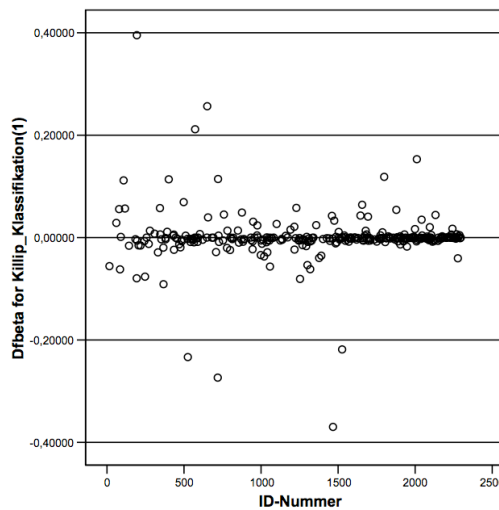
**Abb. 34 Koronare Gefäßkrankung**



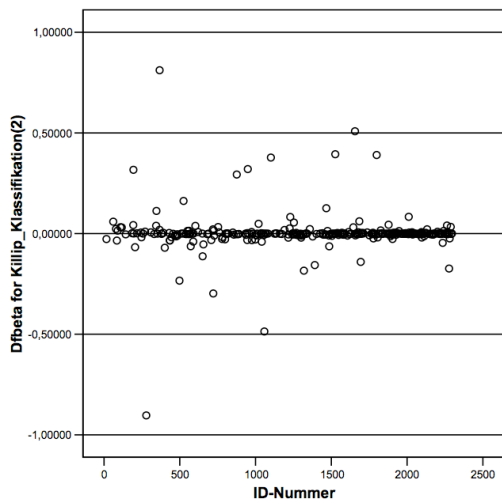
**Abb. 35 EKG - Befund**



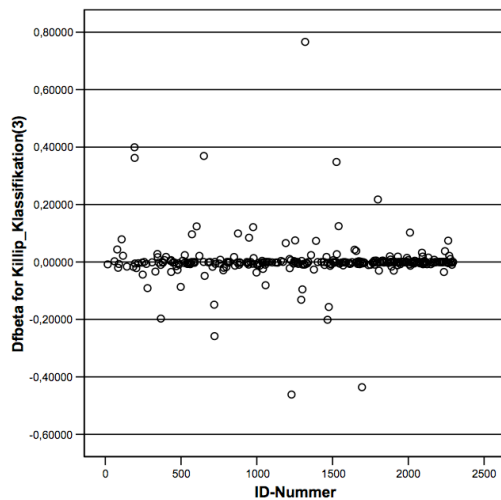
**Abb. 36 Killip Klassifikation (Regressionskoeffizient 1)**



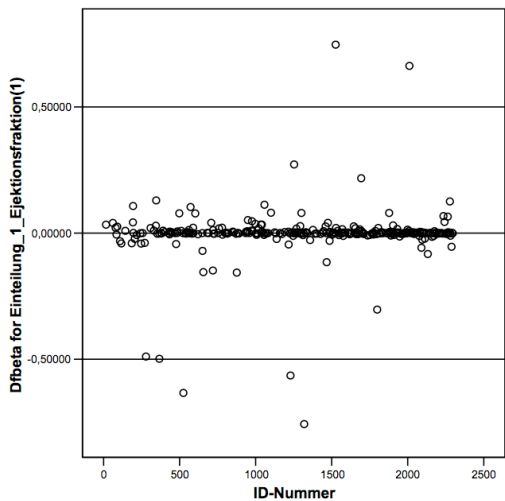
**Abb. 37 Killip Klassifikation  
(Regressionskoeffizient 2)**



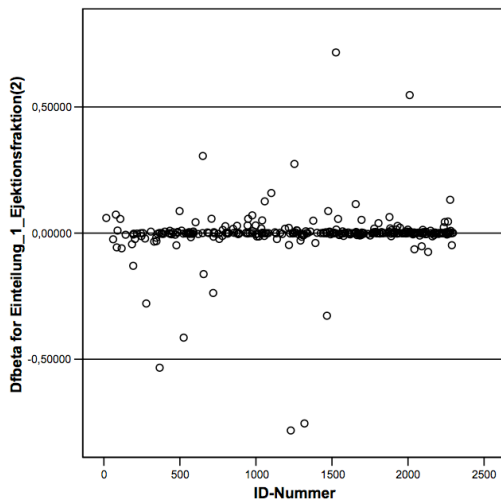
**Abb. 38 Killip Klassifikation  
(Regressionskoeffizient 3)**



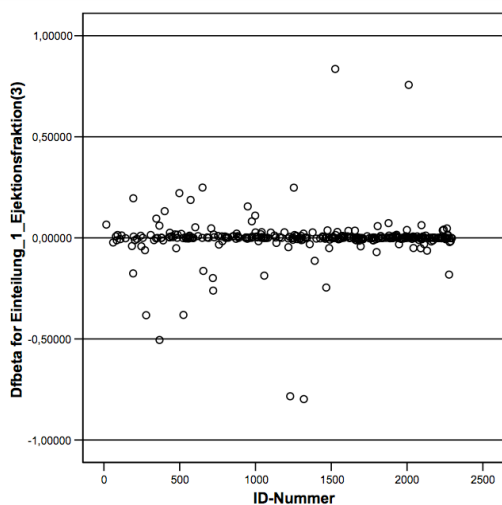
**Abb. 39 Ejektionsfraktion  
(Regressionskoeffizient 1)**



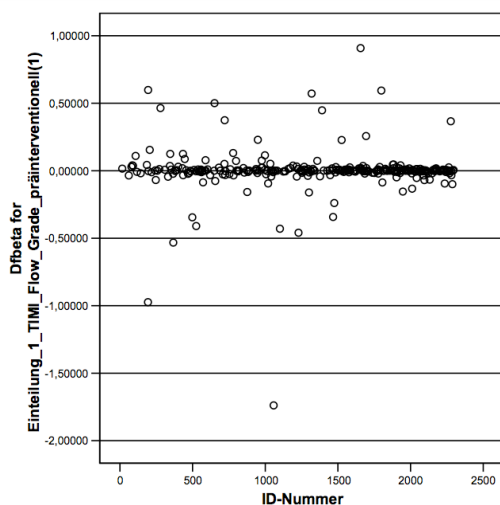
**Abb. 40 Ejektionsfraktion  
(Regressionskoeffizient 2)**



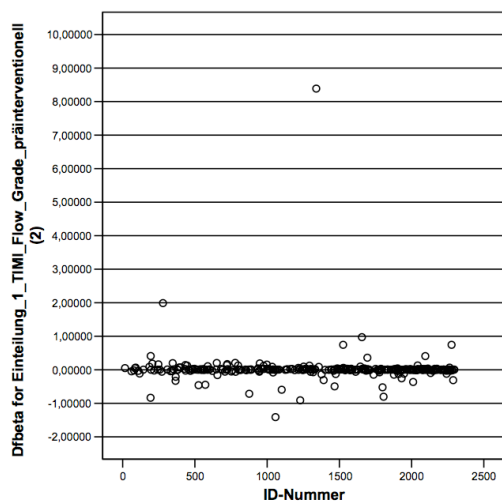
**Abb. 41** Ejektionsfraktion  
(Regressionskoeffizient 3)



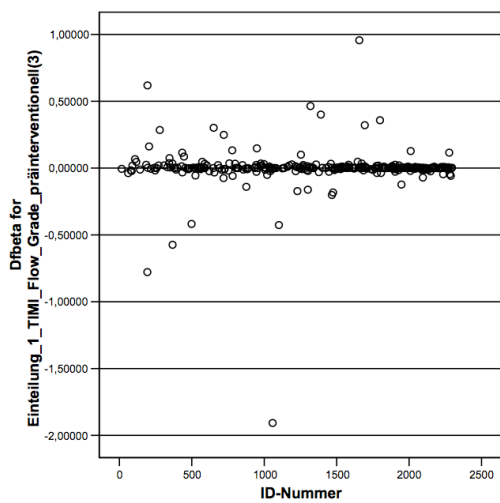
**Abb. 42** TIMI flow grade präinterventionell  
(Regressionskoeffizient 1)



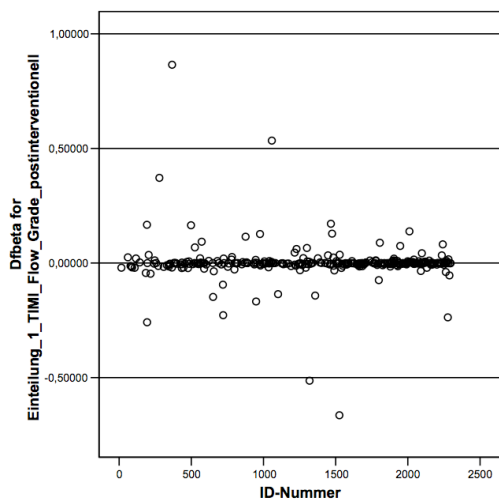
**Abb. 43** TIMI flow grade präinterventionell  
(Regressionskoeffizient 2)



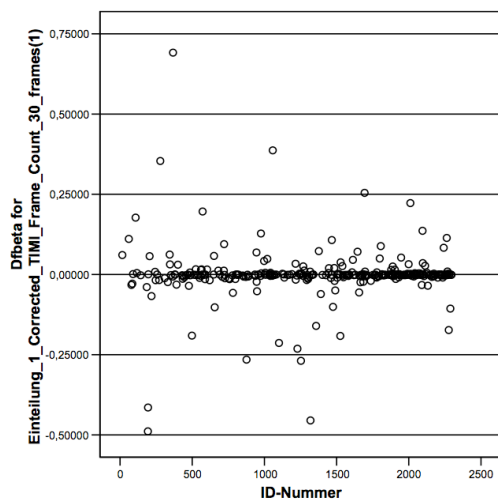
**Abb. 44** TIMI flow grade präinterventionell  
(Regressionskoeffizient 3)



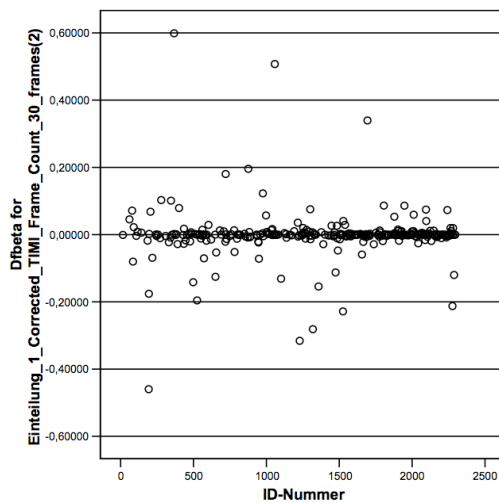
**Abb. 45 TIMI flow grade postinterventionell**



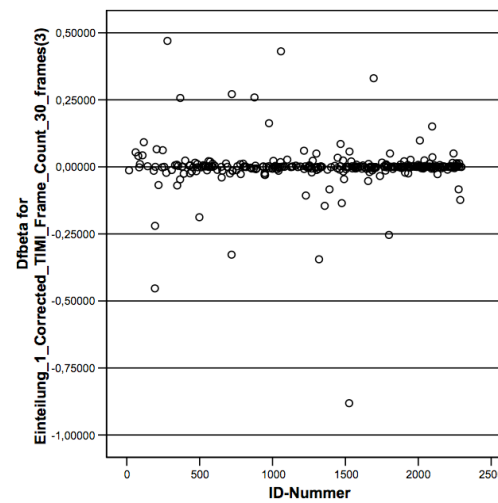
**Abb. 46 Corrected TIMI frame count (Regressionskoeffizient 1)**



**Abb. 47 Corrected TIMI frame count (Regressionskoeffizient 2)**



**Abb. 48 Corrected TIMI frame count (Regressionskoeffizient 3)**



**Anhang 19**      **Tabelle 10: Analyse einflussreicher Werte potentieller Prädiktoren (n = 20) im multivariaten Cox Regressionsmodell (DFBETA – Residuen): Iterationsschritt 1 und 2**

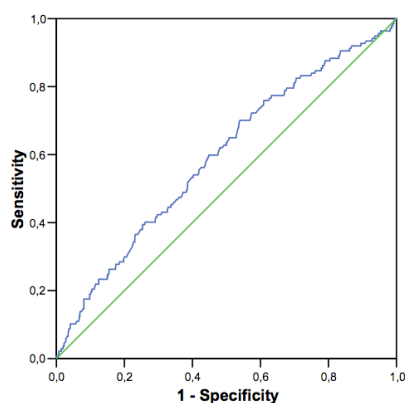
ID - Nummer	Prädiktor	Dfbeta - Wert	Prädiktorwert	Bewertung
279	TIMI flow grade präinterventionell (Regressionskoeffizient 2)	1,98916	3	Kardial dekompensiert, Lungenödem, EF 38, LAD 3 fach Stenting, Pat verstorebn nach 81 Tagen aber: TFG prä/post: 3/3 → geringer Einfluß, Fall beibehalten
591	Ventrikuläre Tachykardien vor / während Koronarangiographie	5169,728	1	Akute Aufnahme mit schlechten Werten: VTs, Kardioversion, Katecholamine, EF, LVEDP, <u>aber</u> : TIMI prä/post: 2/3, nicht verstorben, 1291 Tage überlebt → hoher Einfluß, Fall entfernt
1058	Verbesserung des TIM flow grade	1,74752	0	Keine Auffälligkeiten in der multivariaten Betrachtung → geringer Einfluß Fall beibehalten
	TIMI flow grade präinterventionell (Regressionskoeffizient 1)	-1,73873	2	
	TIMI flow grade präinterventionell (Regressionskoeffizient 2)	-1,41264	2	
	TIMI flow grade präinterventionell (Regressionskoeffizient 3)	-1,90711	2	
1340	TIMI Flow Grade präinterventionell (Regressionskoeffizient 2)	8,38744	1	Keine Auffälligkeiten in der multivariaten Betrachtung → hoher Einfluß, Fall entfernt

**Anmerkung zu Iterationsschritt 2 (nach entfernen der Fälle 591 und 1340 aus dem Cox Regressionsmodell):**

Nur Fall 1058 zeigt weiterhin Dfbeta – Werte > 1,0 (Verbesserung TFG: 1,74752, TFG prä Rk1: -1,73873, TFG prä Rk2: -1,90581, TFG prä Rk3: -1,90711), wird aber entsprechend obiger Begründung im Modell behalten.

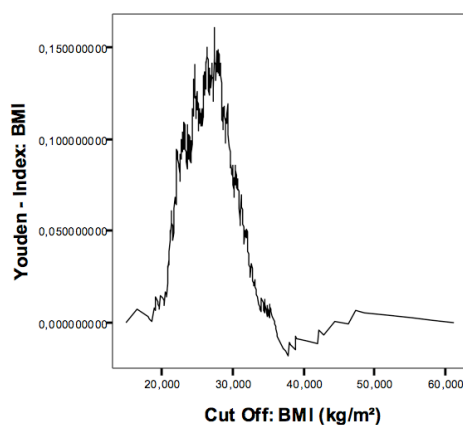
**Anhang 20**      **Abb. 49 – 68: Graphische Ermittlung optimaler Cut Off Werte zur Kategorisierung quantitativer Prädiktoren mittels ROC – Analyse und Youden - Index**

**Abb. 51**      **ROC – Kurve: BMI**



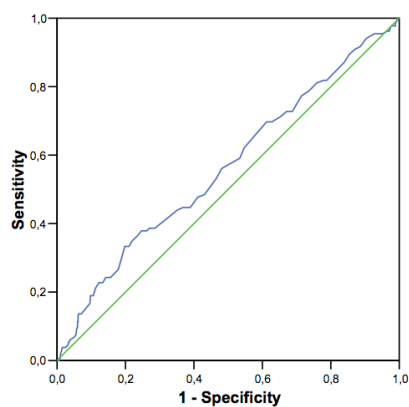
AUC Wert (95 % CI): 0,593 (0,541 – 0,645)

**Abb. 52**      **Youden – Index: BMI**



Youden – Index <sub>max</sub> : 0,161      Optimaler Cut Off Wert: 27,43 kg/m²

Abb. 53 ROC – Kurve: Herzfrequenz bei Aufnahme



AUC Wert (95 % CI): 0,563 (0,508 – 0,618)

Abb. 54 Youden – Index: Herzfrequenz bei Aufnahme

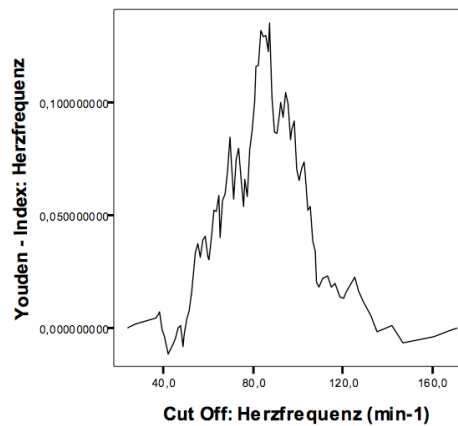
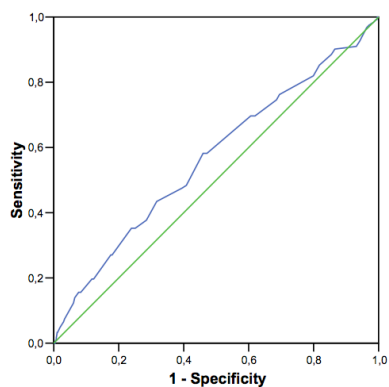
Youden – Index  $_{max}$  : 0,135 Optimaler Cut Off Wert: 87,5 min<sup>-1</sup>

Abb. 55 ROC – Kurve: LVEDP



AUC Wert (95 % CI): 0,568 (0,510 – 0,625)

Abb. 56 Youden – Index: LVEDP

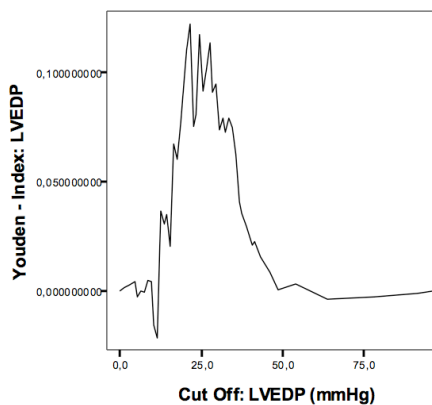
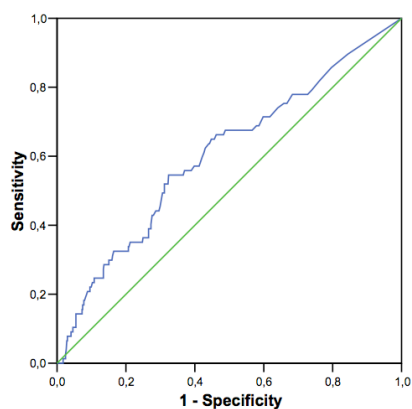
Youden – Index  $_{max}$  : 0,122 Optimaler Cut Off Wert: 21,5 mmHg

Abb. 57 ROC – Kurve: Troponin T bei Aufnahme



AUC Wert (95 % CI): 0,605 (0,534 – 0,675)

Abb. 58 Youden – Index: Troponin T bei Aufnahme

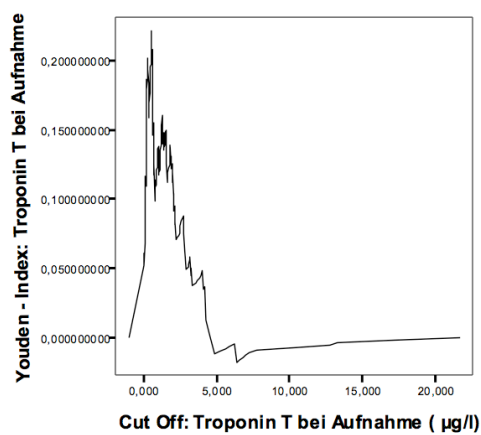
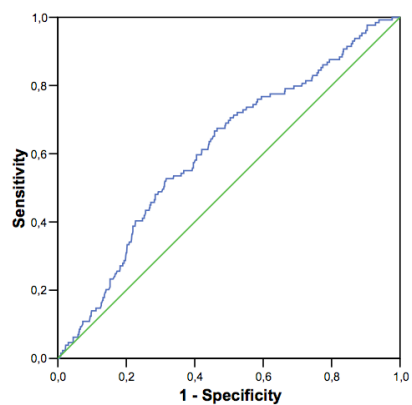
Youden – Index<sub>max</sub> : 0,222      Optimaler Cut Off Wert: 0,545 µg/l

Abb. 59 ROC – Kurve: CK maximal



AUC Wert (95 % CI): 0,611 (0,560 – 0,662)

Abb. 60 Youden – Index: CK maximal

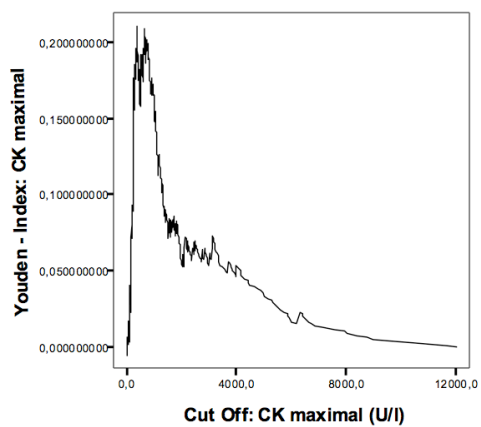
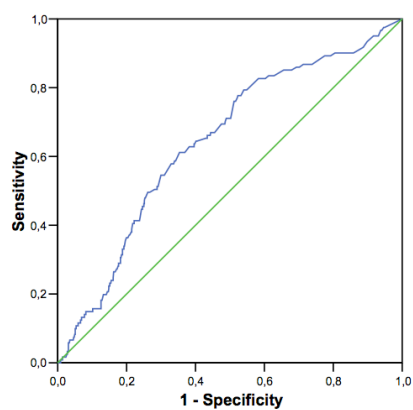
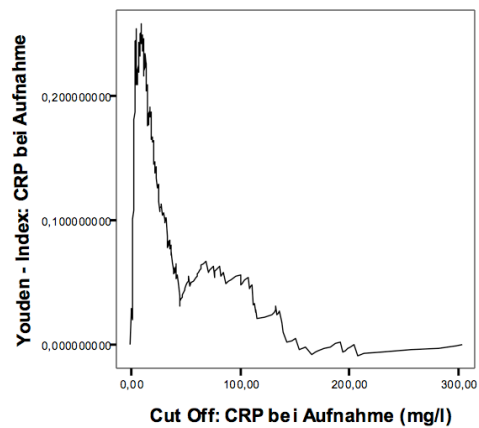
Youden – Index<sub>max</sub> : 0,210      Optimaler Cut Off Wert: 360,5 U/l

Abb. 61 ROC – Kurve: CRP bei Aufnahme



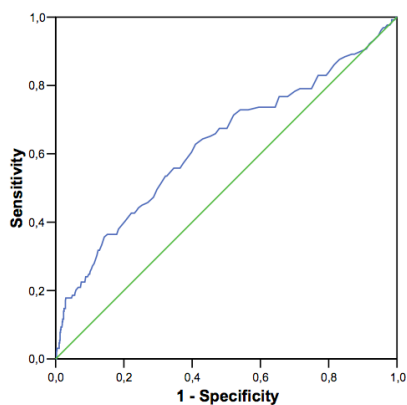
AUC Wert (95 % CI): 0,643 (0,591 – 0,695)

Abb. 62 Youden – Index: CRP bei Aufnahme



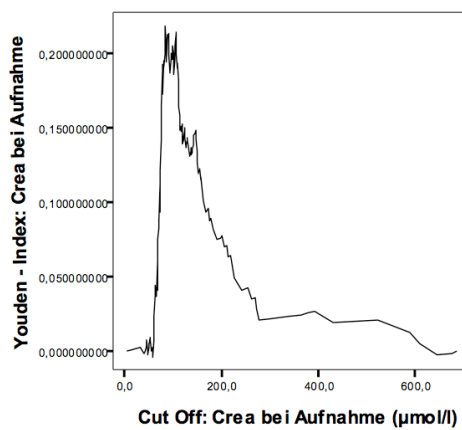
Youden – Index<sub>max</sub> : 0,258      Optimaler Cut Off Wert: 8,91 mg/l

Abb. 63 ROC – Kurve: Crea bei Aufnahme



AUC Wert (95 % CI): 0,627 (0,571 – 0,684)

Abb. 64 Youden – Index: Crea bei Aufnahme



Youden – Index<sub>max</sub> : 0,218      Optimaler Cut Off Wert: 84,5 µmol/l



**Anhang 21      Tabelle 11: Darstellung potentieller Prädiktoren im uni- und multivariaten Cox Regressionsmodell**

Untertabelle 1	Complete Case Modellansatz (fehlende Werte nicht ersetzt)		n	Single Imputation Modellansatz (fehlende Werte ersetzt)		n
Alter bei Infarkt (Jahre)	Metrisch		1048	Kategorial:	(1): ≤ 69,8 * (2): > 69,8	609 439
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Metrisch		889	Kategorial:	(1): ≤ 27,43 * (2): > 27,43 (999): Missings	502 387 159
Herzfrequenz bei Aufnahme (min <sup>-1</sup> )	Metrisch		847	Kategorial:	(1): ≤ 87 * (2): > 87 (999): Missings	663 184 201
LVEDP (mmHg)	Metrisch		877	Kategorial:	(1): ≤ 21,5 * (2): > 21,5 (999): Missings	459 418 171
Troponin T bei Aufnahme(µg/l)	Metrisch		640	Kategorial:	(1): ≤ 0,54 * (2): > 0,54 (999): Missings	416 224 408
CK maximal (U/l)	Metrisch		907	Kategorial:	(1): ≤ 360,5 * (2): > 360,5 (999): Missings	315 592 141
CRP bei Aufnahme (mg/l)	Metrisch		826	Kategorial:	(1): ≤ 8,9 * (2): > 8,9 (999): Missings	502 324 222
Crea bei Aufnahme (µmol/l)	Metrisch		898	Kategorial:	(1): ≤ 84,5 * (2): > 84,5 (999): Missings	501 397 150

Untertabelle 2	Complete Case Modellansatz (fehlende Werte nicht ersetzt)		n	Single Imputation Modellansatz (fehlende Werte ersetzt)		n
Diabetes mellitus	Dichotom:	(0): kein Diabetes mellitus * (1): Diabetes mellitus	789 253	Kategorial:	(0): kein Diabetes mellitus * (1): Diabetes mellitus (999): Missings	789 253 6
Arterieller Hypertonus	Dichotom:	(0): kein arterieller Hypertonus * (1): arterieller Hypertonus	195 847	Kategorial:	(0): kein arterieller Hypertonus * (1): arterieller Hypertonus (999): Missings	195 847 6
Z.n. akutem Myokardinfarkt	Dichotom:	(0): kein Z.n. AMI * (1): Z.n. AMI	841 184	Kategorial:	(0): kein Z.n. AMI * (1): Z.n. AMI (999): Missings	841 184 23
Ventrikuläre Tachykardien vor / während Koronarangiographie	Dichotom:	(0): keine VTs * (1): VTs	1012 13	Kategorial:	(0): keine VTs * (1): VTs (999): Missings	1012 13 23
Verbesserung des TIMI flow grade	Dichotom:	(0): keine Verbesserung * (1): Verbesserung	289 646	Kategorial:	(0): keine Verbesserung * (1): Verbesserung (2): Alternative Therapie (kein Interventionsversuch) (999): Missings	289 646 108 5
Koronare Gefäßkrankung	Polytom:	(1): Eingefäßkrankung * (2): Mehrgefäßkrankung	292 756	Kategorial:	(1): Eingefäßkrankung * (2): Mehrgefäßkrankung	292 756
EKG-Befund	Polytom:	(1): STEMI * (2): NSTEMI	550 451	Kategorial:	(1): STEMI * (2): NSTEMI (999): Missings	550 451 47
Killip Klassifikation	Ordinal diskret:	(1): I * (2): II (3): III (4): IV	651 201 90 106	Kategorial:	(1): I * (2): II (3): III (4): IV	651 201 90 106

Untertabelle 3	Complete Case Modellansatz (fehlende Werte nicht ersetzt)	n	Single Imputation Modellansatz (fehlende Werte ersetzt)	n
TIMI flow grade präinterventionell	Ordinal diskret: (0): 0 (1): I (2): II (3): III *	462 75 281 169	Kategorial: (1): III * (2): II (3): I (4): 0 (5): Alternative Therapie (kein Interventionsversuch)	169 281 75 462 61
TIMI flow grade postinterventionell	Ordinal diskret: (0): 0 (1): I (2): II (3): III *	31 42 209 653	Kategorial: (1): III * (2): II (3): I (4): 0 (5): Alternative Therapie (kein Interventionsversuch) (999): Missings	31 42 209 653 108 5
Einteilung 1 corrected TIMI frame count (frames)	Ordinal stetig: (1): 14 – 27 * (2): < 14 (3): 28 – 40 (4): > 40	381 72 212 154	Kategorial: (1): 14 – 27 * (2): < 14 (3): 28 – 40 (4): > 40 (5): Alternative Therapie (kein Interventionsversuch) (6): Frustrane Rekanalisation (Interventionsversuch) (999): Missings	381 72 212 154 108 73 48
Einteilung 2 Ejektionsfraktion (%)	Ordinal stetig: (1): < 35 * (2): 35 – 54,9 (3): 55 – 64,9 (4): ≥ 65	91 279 240 311	Kategorial: (1): < 35 * (2): 35 – 54,9 (3): 55 – 64,9 (4): ≥ 65 (5): Kontraindikation (6): Transthorakale Echokardiographie (7): Bypassoperation (999): Missings	91 279 240 311 47 27 6 47